



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**OBESIDAD MATERNA Y ALTERACIONES EN EL  
DESARROLLO CRANEOFACIAL, REVISIÓN  
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Estefanía Cuéllar Rivas**

**Universidad Nacional de Colombia**

**Facultad de Odontología**

**Posgrado de Ortodoncia**

**Bogotá, Colombia**

**Mayo 8 de 2017**

# **OBESIDAD MATERNA Y ALTERACIONES EN EL DESARROLLO CRANEOFACIAL, REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Estefanía Cuéllar Rivas**

Trabajo de investigación presentado para optar por el título de:  
Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar

Director:

Herney Alonso Rengifo Reina

Magister en Salud Pública

Magister en Epidemiología

Especialista en Ortodoncia y Ortopedia Maxilar

Codirectora:

Clementina Infante

Especialista en Ortodoncia

Especialista en Estadística

Línea de Investigación:

Línea de Investigación en Guías Clínicas y Revisiones Sistemáticas Basadas en la  
Evidencia

Grupo de Investigación:

Grupo Ortoactiv

Grupo de Crecimiento y desarrollo craneofacial humano

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Odontología, Posgrado de Ortodoncia

Bogotá, Colombia

2017

***Dedicado a***

*En primer lugar, a Dios por permitir que  
este sueño se hiciera realidad.*

*A la memoria de mi padre, Hernán Cuéllar  
Polania, a mi madre Lina por apoyarme en cada  
una de mis metas, A mi novio Diego, por estar  
ahí en todo momento y  
A mi familia que es mi gran fortaleza.*

## **Agradecimientos**

Mis sinceros agradecimientos a mis profesores del posgrado de ortodoncia, Herney Rengifo, Clementina Infante, que tuvieron la paciencia y colaboración y permitieron que este trabajo fuera posible.

A mis compañeros de posgrado, en especial Daniela y Andrés que estuvieron ahí en cada momento importante y difícil brindaron su apoyo incondicional.

A la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia, por permitirme estudiar por dos años mi especialidad.

# Resumen

**Contexto:** La obesidad se ha convertido en una pandemia a nivel mundial, afectando a la mujer en su etapa reproductiva. La obesidad materna se ha asociado con diferentes alteraciones congénitas en la descendencia, entre ellas se han reportado diferentes alteraciones a nivel craneofacial.

**Objetivo:** Describir la relación entre la obesidad materna y la presencia de alteraciones en el desarrollo craneofacial en la descendencia.

**Fuentes de búsqueda:** Se realizó una revisión sistemática con las bases de datos Web of Science, PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar, Scielo y repositorio institucional de la Universidad Nacional de Colombia (desde enero de 2000 hasta abril de 2017) con los términos mesh: *maternal obesity, craniofacial defects, birth defects, prepregnancy obesity, cleft lip and palate, neural tube defects, craniosynostosis, congenital anomalies* de artículos publicados en español, inglés o portugués.

**Selección de los estudios:** De la búsqueda inicial de 2591 artículos potenciales, sólo 12 fueron incluidos en la revisión sistemática. Los artículos seleccionados fueron estudios observacionales con un índice de masa corporal (IMC) estimado del embarazo temprano o pregestacional.

**Extracción de datos y síntesis:** Se obtuvo información de los objetivos, diseño metodológico, número de participantes, tipo de anomalías craneofaciales reportadas y los Odds Ratio (OR) comparando el riesgo entre el normopeso, sobrepeso y obesidad de las madres (establecidos por el IMC) Se evaluó su calidad y el riesgo de sesgo.

**Resultados:** Los ORs para la obesidad fueron agrupados para defectos como labio y/o paladar fisurado, anencefalia, encefalocele, hidrocefalia, craniosinostosis, alteraciones en ojos y orejas.

**Conclusiones:** La obesidad materna se asocia con un aumento en el riesgo de anomalías craneofaciales como el labio y/o paladar fisurado, craniosinostosis, hidrocefalia en la descendencia.

**Palabras clave:** maternal obesity, congenital anomalies, cleft and lip palate, craniofacial anomalies

# Abstract

**Context:** Obesity has become a worldwide pandemic disease affecting women in their reproductive stage. Maternal obesity has been associated with different congenital alterations in the offspring, among them different alterations have been reported at the craniofacial level.

**Objective:** Describe the relationship between maternal obesity and the presence of alterations in craniofacial development in offspring,

**Data sources:** A systematic review was made, using the databases of the National University of Colombia (from January 2000 to April 2017), with the Boolean terms *Maternal Obesity, Craniofacial defects, birth defects, prepregnancy obesity, cleft lip and palate, neural defects, craniosynostosis, congenital anomalies* using the data sources PubMed, Embase, Cochrane, Google Scholar, Scielo and institutional repository. We search for English, Spanish or Portuguese studies.

**Study selection:** Of the initial search for 2591 potential articles, only 12 were included in the systematic review. The articles selected were observational studies with an estimated body mass index (BMI) of early or pregestational pregnancy.

**Data extraction and synthesis:** Information about the objective, methodological design, number of participants, type of reported craniofacial anomalies and odds ratios (OR) were obtained by comparing the risk between normopesus, overweight and obesity of mothers (established by BMI).

**Results:** ORs for obesity were grouped for defects such as cleft lip and / or palate, anencephaly, encephalocele, hydrocephalus, craniosynostosis, alterations in eyes and ears.

**Conclusions:** Maternal obesity is associated with an increased risk of craniofacial abnormalities such as cleft lip and / or palate, craniosynostosis, and hydrocephalus in offspring.

**Key words:** maternal obesity, congenital anomalies, cleft and lip palate, craniofacial anomalies

# Contenido

<b>1.</b>	<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Justificación .....</b>	<b>2</b>
<b>3.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>4</b>
3.1	Objetivo general .....	4
3.1.1	Objetivos específicos .....	4
<b>4</b>	<b>Marco Teórico.....</b>	<b>5</b>
4.1	Etiopatogenia de la obesidad .....	5
4.2	Generalidades sobre desarrollo craneofacial humano .....	8
4.2.1	Desarrollo de la cresta neural craneal .....	9
4.3	Alteraciones craneofaciales .....	11
4.3.1	Fisuras orofaciales.....	12
4.3.1.1	Embriología del labio y paladar .....	12
4.3.2	Defectos del tubo neural .....	13
4.3.2.1	Formación del tubo neural en humanos .....	14
4.3.2.2	Anencefalia u holoprosencefalia .....	16
4.3.3	Anomalías en los huesos de la calota craneal .....	17
<b>5</b>	<b>Diseño Metodológico.....</b>	<b>18</b>
5.1	Estrategia de Búsqueda .....	18
5.1.1	Criterios de inclusión.....	18
5.1.2	Criterios de exclusión.....	18
5.1.3	Términos de búsqueda .....	18
5.2	Criterios de Selección .....	19
5.3	Análisis de la información.....	20
<b>6.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>21</b>
6.1	Selección de los artículos.....	21
6.2	Características de los estudios incluidos en la revisión.....	22
6.3	Alteraciones craneofaciales reportadas en la literatura.....	27
6.3.1	Fisuras orofaciales reportadas en los artículos.....	28
6.4	Descripción de la relación entre alteraciones en el desarrollo craneofacial de la descendencia y al índice de masa corporal de la madre reportada en la literatura .....	29
6.3.2	Resumen de anomalías craneofaciales reportadas en la literatura relacionadas con el IMC .....	41
	Abreviaturas: CT( casos totales), NR (no reportado), CI (Casos insuficientes)	42
6.3.2.1	Forest Plot de fisuras orofaciales .....	43
6.4	Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión.	45
<b>7.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>49</b>

<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>55</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>56</b>

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Procesos clave en el desarrollo craneofacial .....	10
<b>Figura 2.</b> Palatogènesis del ratón .....	12
<b>Figura 3.</b> Mecanismos de cierre del tubo neural.....	15
<b>Figura 4.</b> Diagrama de flujo de identificación, elegibilidad e inclusión de los artículos.....	19
<b>Figura 5.</b> Diagrama de flujo de selección de los artículos .....	21
Figura 6. Forest Plot para labio hendido .....	43
Figura 7. Forest Plot para paladar hendido .....	44
Figura 8. Forest Plot para labio y/o paladar fisurado.....	44

## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los tipos de holoprosencefalia .....	16
<b>Tabla 2.</b> Términos booleanos de búsqueda en español, inglés y portugués .....	18
<b>Tabla 3.</b> Formato de valoración de los estudios y cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.....	20
<b>Tabla 4.</b> Valoración del riesgo de sesgo en estudios observacionales(79).....	20
<b>Tabla 5.</b> Características de los estudios incluidos en la revisión .....	22
<b>Tabla 6.</b> Características metodológicas de los artículos .....	24
<b>Tabla 7.</b> Alteraciones craneofaciales reportadas por los artículos .....	27
<b>Tabla 8.</b> Clasificación de fisuras orofaciales reportadas por los artículos .....	28
<b>Tabla 9.</b> Odds ratio (OR) ajustados defectos craneofaciales publicados por Watkins y colaboradores (81).....	29
<b>Tabla 10.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Anderson et al (25) .....	30



<b>Tabla 11.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Cerdegren y Kallen(14) .....	31
<b>Tabla 12.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Waller y colaboradores (82) .....	32
<b>Tabla 13.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Shaw y Carmichael(87) .....	33
<b>Tabla 14.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Oddy et al(88) .....	34
<b>Tabla 15.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Blomberg y Kallen(12) .....	35
<b>Tabla 16.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Rankin et al(83) .....	36
<b>Tabla 17.</b> Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Li et al(84) ...	37
<b>Tabla 18.</b> Razones de prevalencia (RP) publicados por Marengo y colaboradores (85).....	38
<b>Tabla 19.</b> Odds Ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Block et al(26) .....	39
<b>Tabla 20.</b> Odds Ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Mackelenbergh et al(86) .....	40
<b>Tabla 21.</b> Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos .....	45



## **1. Introducción**

El sobrepeso y la obesidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son definidos como una acumulación de tejido adiposo anormal o excesivo que puede perjudicar la salud. Los cambios en la conducta alimentaria y la disminución de la actividad física se han transformado drásticamente en las últimas décadas convirtiendo la obesidad una pandemia que afecta a la mujer en edad reproductiva(1). En las mujeres obesas en gestación, se resaltan alteraciones en la dieta; con déficit de micronutrientes y excesos de macronutrientes, como por ejemplo, alimentos ricos en grasas saturadas, que producen a futuro aumento de peso, obesidad y patologías asociadas(2, 3).

A nivel mundial, la obesidad representa un desafío para los sistemas de salud; puesto que contribuye a la morbilidad general y es un factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, neuropatías, entre otras patologías(4). En Reino Unido, el 40% de las mujeres tiene un exceso de peso(5), en Estados Unidos más del 18% de las mujeres son obesas(6), el 51% de las mujeres de 20 a 39 años tiene sobrepeso(6), y en Australia el 35% de mujeres de 25 a 35 años tiene sobrepeso y obesidad(7). Los datos para Latinoamérica, mencionan que, en Chile el perfil nutricional evidenció un aumento en la prevalencia de la obesidad en la población, donde en las mujeres embarazadas aumentó de 13 al 32% en 15 años(8). En Argentina, según la Encuesta Nacional de Salud realizada en el 2004 se encontró que la obesidad representa uno de los principales problemas nutricionales, siendo el 44,5% de las mujeres en edad reproductiva quienes presentaron sobrepeso u obesidad(2). En México el 59,6% de la población en mujeres presenta sobrepeso y obesidad en un rango de edad de 18 a 49(9).

En Colombia, en el año 2010, el 51,2% de los adultos tenía sobrepeso, y el 16,5% era obeso(10). Fortich y colaboradores encontraron que la incidencia de la obesidad en la población colombiana es mayor en la población femenina, siendo ésta de 17,2% versus un 12,2% de los hombres adultos y la proporción de mujeres con sobrepeso es del 51%(11).

La obesidad materna se relaciona con diferentes alteraciones en el desarrollo embriofetal. Entre los riesgos propios al feto se han descrito: mayor probabilidad de muerte intrauterina, macrosomía, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías congénitas, y neonatales y mayor probabilidad de muerte neonatal(12-14).

## 2. Justificación

Las anomalías congénitas son la principal causa de muerte fetal y de mortalidad infantil(15). La obesidad materna está asociada con el incremento de defectos en la formación y cierre del tubo neural, el corazón y los grandes vasos, espina bífida, y labio y paladar fisurado(16)

En Colombia, las anomalías congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil(17). En Estados Unidos en la década del 90, 22% de la mortalidad infantil ocurrió por anomalías que no son compatibles con la vida; entre estas se encuentran la anencefalia, encefalocele, hipoplasia pulmonar, agenesia renal y trisomías 13 y 18 (18).

Entre las anomalías congénitas están las anomalías craneofaciales, éstas representan un 10 y 15% de incidencia; entre las más comunes se encuentran las fisuras orofaciales. Su incidencia varía entre 1 por cada 500 a 550 nacidos vivos dependiendo de las poblaciones(17). Cedergren y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en 1.000.000 mujeres con una duración de 10 años, encontrando una asociación entre la obesidad materna en el embarazo temprano y una mayor incidencia de fisuras orofaciales en los hijos de madres obesas(14). En el 2010 Stott-Miller evaluaron 2153 niños con fisuras labiopalatinas reportando el principal riesgo se asoció con la obesidad materna y diabetes preexistente o gestacional(19).

En Colombia, según el *Informe final del evento de Anomalías Congénitas del año 2012*, se notificaron 2412 casos de anomalías congénitas por medio del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud (INS). Entre las anomalías congénitas más frecuentes se encontraron las cardiopatías (19.07%), y las fisuras orales (19,70%). Encontrándose el mayor número de casos reportados en la ciudad de Bogotá, seguido del Tolima, Nariño y el Valle del Cauca en sexto lugar. Sin embargo, el protocolo del evento requiere trabajar en la caracterización del tipo de agente teratogénico al cual se expone la madre en gestación y las características del estado de salud.(15).

A pesar que la obesidad es un problema de salud Pública en Colombia, no hay estudios relacionados con la incidencia de alteraciones en el desarrollo craneofacial y su relación con la obesidad materna, dado los pobres registros en las historias clínicas donde no se tiene en cuenta el índice de masa corporal de la madre antes y durante la gestación(20, 21). Sin embargo, a nivel mundial existe evidencia donde se asocia la obesidad materna con un incremento en el riesgo de tener descendencia con alteraciones craneofaciales(22).

Por esta razón se llega al siguiente interrogante: ¿Cuál es la evidencia científica publicada en el periodo 2000 y 2017 sobre la obesidad materna y el riesgo de presentar anomalías craneofaciales en la descendencia?

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo general**

- Describir la relación entre la obesidad materna y la presencia de alteraciones en el desarrollo craneofacial en la descendencia.

#### **3.1.1 Objetivos específicos**

- Identificar las alteraciones craneofaciales más comunes en la descendencia de madres obesas reportadas en la literatura.
- Describir la relación entre alteraciones en el desarrollo craneofacial de la descendencia y al índice de masa corporal de la madre hallada en la literatura.
- Evaluar los sesgos de los resultados encontrados en los estudios incluidos en la revisión.

## **4 Marco Teórico**

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal debido a un balance positivo en la ecuación energética bien por un exceso en la ingesta, o por un descenso en el gasto energético o desequilibrios en ambos factores, se relaciona con otras patologías como diabetes e hipercolesterolemia, que conlleva un alto económico y posee gran relevancia en la salud pública(23).

Su etiología se relaciona con los procesos que regulan y ajustan el aporte de sustratos combustibles y las demandas calóricas con el fin de mantener una masa corporal estable. El control del peso corporal y la composición depende de varios componentes como lo son: el apetito, el metabolismo, termogénesis y depósitos grasos(23, 24).

Entre los factores asociados con la obesidad están los hábitos dietéticos y el ejercicio físico, que están relacionados por genes, que a su vez están afectados por el gasto energético, al metabolismo de sustratos energéticos y al consumo de alimentos. Sin embargo, el aumento de la obesidad a nivel mundial, no puede ser resultado exclusivo de causas genéticas, ya que algunos casos están asociados al consumo de dietas de alta densidad energética y rica en grasa y el aumento del sedentarismo en la población mundial(23).

El dramático aumento en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la mujer en edad reproductiva es un problema de salud pública(1, 25), y conlleva a un sin número de alteraciones en la salud, como es la infertilidad, irregularidades en el ciclo menstrual y enfermedades crónicas, además incrementa el riesgo de complicaciones durante el embarazo, riesgo de parto por cesárea, aumento del peso al nacer del feto, macrosomía fetal, embarazo inducido por hipertensión, mortalidad perinatal, y el riesgo de alteraciones en el desarrollo fetal(1, 26, 27).

### **4.1 Etiopatogenia de la obesidad**

La precisión de la regulación del peso corporal requiere poderosos mecanismos de retroalimentación que controlen la masa corporal grasa. Sin embargo, un desequilibrio continuado entre la ingesta y el gasto energético en la vida diaria contribuye al desarrollo de la obesidad(24). La distribución de los macronutrientes en la dieta, la diferente participación de los componentes del gasto energético (como es el metabolismo basal, efecto termogénico de los alimentos y la actividad física) y el metabolismo de ciertos nutrientes influyen la ecuación energética. El peso corporal está finalmente determinado por la interacción de factores genéticos y ambientales (hábitos dietéticos y de actividad física) y psicosociales que actúan a través de diferentes mecanismos fisiológicos del apetito y del metabolismo energético (28).

En el sistema nervioso central se encuentra el centro del apetito, el cual es sensible a diferentes señales sensoriales o ritmos circadianos mediados por la distensión o liberación de hormonas locales y señales nutritivas, las cuales por medio de diferentes neurotransmisores modulan la ingesta, como las monoaminas (noradrenalina, dopamina, serotonina, GABA etc.), aminoácidos (triptófano, tirosina, etc.), y neuropéptidos (orexinas, melanocortinas, polipéptidos pancreáticos, factores liberadores de hormonas, péptidos, gastrointestinales como la colecistoquinina, y neuropéptido Y, etc.). Estos factores, generan señales endocrinas y nerviosas que son reguladores de la ingesta y del metabolismo energético(29, 30). El sistema nervioso autónomo y hormonas circulantes como la insulina, cortisol y hormona de crecimiento están involucrados en la respuesta metabólica a la ingesta de alimentos(31, 32).

Entre los diferentes fenotipos de la obesidad se estima que un 30% de éstos es por causas genéticas(33) y el 40-70% restante es debido a influencias ambientales(34). Esto confirma que los agentes medioambientales tienen una gran influencia para el desarrollo de la obesidad, en gran parte debida al proceso de modernización y reestructuración socioeconómica en los países desarrollados y en vía de desarrollo que han reestructurado sus modelos nutricionales y actividad física; lo que implica que hay un aumento en la disponibilidad de alimentos de alta densidad energética y un aumento del sedentarismo.

Por otro lado, con relación a las causas genéticas de la obesidad se encuentran mutaciones individuales como la leptina, el receptor de leptina, receptores para activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), proopiomelanocortina (POMC), entre otros; además síndromes mendelianos en los que la obesidad se manifiesta clínicamente como el síndrome de Prader-Willi, Wilson-Turner, Bardet-Biedl, entre otros. Los estudios en biomodelos han permitido un mayor entendimiento de la obesidad genética mediante animales transgénicos, genéticamente obesos o ensayos de cruzamiento de animales(23).

Los genes asociados con la obesidad pueden ser más de 200 y algunos implicados en la ingesta están: el neuropéptido, leptina, POMC, colecistoquinina (CCK), hormona concentradora de melanina (MCH), o la regulación de la termogénesis como: receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y  $\beta_3$ , proteínas desacoplantes, leptina, entre otros. Entre algunos mecanismos fisiológicos que podrían tener susceptibilidad genética se encuentran: baja tasa de metabolismo basal, desbalance en la oxidación de macronutrientes, disminución en el contenido de masa magra como otros factores asociados en la oxidación de macronutrientes, o sensibilidad a la insulina(23).

En el embarazo las demandas metabólicas se incrementan, dado los cambios fisiológicos de la madre gestante y las exigencias del feto. En esta etapa se evidencia la importancia de un adecuado balance nutricional, dado que el consumo



excesivo de macronutrientes, o la deficiencia en el consumo de proteínas, y/o vitaminas y deficiencia de minerales o el consumo de sustancias inapropiadas (alcoholismo) impactan de manera directa sobre el desarrollo embrionario (35). Los países desarrollados donde las dietas occidentales son consumidas por madres obesas, están representadas por una dieta alta en energía y poca densidad nutricional, característica de la comida chatarra. Esta dieta que se asocia con la ausencia de la ingesta del desayuno y el alto consumo de bebidas azucaradas, provocan un desbalance nutricional, ya que la ingesta de micronutrientes es menor a los valores recomendados diariamente (36-39). Por tal motivo, los micronutrientes (ácido fólico, vitamina A, zinc, entre otros) hacen parte de los temas más estudiados en salud pública y la evidencia ha demostrado que un consumo inadecuado de micronutrientes tendrá repercusiones a nivel preconcepcional, fertilidad, concepción e implantación, placentación y embriogénesis (40).

El desarrollo normal del cráneo y las estructuras craneofaciales involucra un proceso de crecimiento y morfogénesis y diferenciación celular que es dependiente de las interacciones entre la matriz extracelular (MEC) y sus componentes, factores de crecimiento y tejidos embrionarios involucrados (41). Los aspectos moleculares y bioquímicos del desarrollo craneofacial, como la regulación del cierre prematuro de las suturas craneofaciales, se han identificado tanto en condiciones sindrómicas y no sindrómicas, y se ha asociado a genes como el receptor del factor de crecimiento 1-3 (FGFR1, 2 y 3). Por otro lado, el labio y paladar hendido (LP/H) no sindrómico tiene una etiología multifactorial, dado que el 70% de los casos son por causas ambientales; en cambio la craneosinostosis se ha relacionado con una etiología asociada con mutaciones en los genes MSX2, FGFR1, FGFR3, FBN1, y TWIST, sin embargo no está totalmente claro el mecanismo por el cual se produce la obliteración de la sutura (42).

La MEC está conformada por colágenos, fibronectina, proteoglicanos (PG) y ácido hialurónico (HA). La relación de la MEC y factores de crecimiento que regulan estos eventos morfogénicos de producción regional de matriz lleva a la remodelación de los tejidos conectivos y estados patológicos (43, 44). Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son unas endopeptidasas dependientes de zinc las cuales se han encontrado alrededor de 23, y son proteínas encargadas de degradar componentes de la MEC. Estas proteínas están presentes en condiciones normales como en estadios tempranos de desarrollo, foliculogénesis, implantación y en grandes concentraciones se han relacionado en patologías como el cáncer (45-47). Específicamente las gelatinasas o MMP-2 y MMP-9 que son las encargadas de degradar ciertos componentes de la MEC, en estados embrionarios y se ha evidenciado su participación en la formación del complejo craneofacial (41). Para que exista un balance entre la producción y degradación de esta MEC, están los inhibidores de la matriz extracelular o TIMPs, los cuales son 4 y son los encargados de inhibir todas las MMPs. El inhibidor endógeno TIMP-2 es el encargado de regular las gelatinasas (48).

La obesidad materna podría conllevar a un desbalance en la producción y degradación de la matriz extracelular; dado que la obesidad, se ha asociado a un aumento y crecimiento del tejido adiposo, e incremento en la lipogénesis y una disminución de la lipólisis y su respectivo aumento en el almacenamiento de lípidos en los adipocitos, llevando a la hipertrofia de estas células. Además, hay una proliferación de los preadipocitos que produce a la hiperplasia de adipocitos. Estos eventos requieren de estimulación angiogénica, permitiendo el suministro nutricional y de oxígeno requeridos para el tejido adiposo(49). Por tal motivo hay una modificación de la matriz extracelular (MEC) durante el aumento del tejido adiposo, y el establecimiento de la obesidad. Los adipocitos producen muchos factores, entre ellos se encuentran factores de crecimiento y citoquinas (actualmente conocidas como adipoquinas que pueden cumplir una función paracrina en la remodelación del tejido adiposo. Entre los factores proangiogénicos se puede mencionar el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)(50), el factor de necrosis tumoral alfa(51), y la leptina(52).

Además de estos factores, las proteasas y los componentes de la MEC juegan un papel importante en la remodelación del tejido adiposo, y la degradación de esta MEC es importante para el establecimiento vascular. Se ha encontrado que el tejido adiposo de ratones obesos inducidos por dieta tiene altas concentraciones de gelatinasa A (MMP-2)(53, 54). La MMP-2 genera incremento en la hipertrofia de los adipocitos permitiendo la formación de tejido adiposo como respuesta a una dieta alta en grasa. Por otro lado, la gelatinasa B (MMP-9) se encontró en altas concentraciones en humanos obesos (55, 56).

Los individuos obesos presentan un estado metabólico alterado que crea un desbalance en la degradación de la matriz extracelular, por esta razón, la obesidad podría alterar la regulación de la MEC, en la morfogénesis de las diferentes estructuras craneofaciales, por esta razón, las madres obesas pueden tener un riesgo aumentado de presentar descendencia con alteraciones en el desarrollo craneofacial.

## **4.2 Generalidades sobre desarrollo craneofacial humano**

En el desarrollo craneofacial están implicados múltiples genes los cuales tienen efectos adicionales en los procesos de desarrollo craneofacial. Estos procesos están dirigidos por el comportamiento celular (por ejemplo, la mitosis y apoptosis) y carácter (como la expresión de receptores, y producción de ligando) que resulta en la suma de todas las expresiones genéticas en una célula dada. El comportamiento celular también se retroalimenta de las interacciones moleculares porque la expresión genética puede cambiar como resultado al comportamiento celular, por ejemplo, la división celular puede alterar la expresión genética mediante herencia diferencial asimétrica de las moléculas distribuidas y/o resultado del movimiento

celular después de la división que modifica la relación de las células individuales de señales externas(57).

Los procesos morfodinámicos amplifican la complejidad del genotipo-fenotipo porque los eventos en la organización espacio-temporal de las células y/o moléculas extracelulares impactan subsecuentemente los procesos de desarrollo a nivel tisular e introducen una variación fenotípica(57, 58).

Los procesos claves en el desarrollo craneofacial incluyen la cresta neural craneal (CNC) desarrollo, inducción, especificación, delaminación y migración), morfogénesis (patrón, crecimiento, y fusión de los primordios faciales) e histogénesis (diferenciación tisular) (Ver figura 1).

#### **4.2.1 Desarrollo de la cresta neural craneal**

Las células de la cresta neural (CCN) son las responsables de la formación de la cabeza vertebral éstas han evolucionado para ser una población de células madre progenitoras multipotentes y migratorias(59). El desarrollo de la CCN involucra la inducción, especificación, transición epitelio mesenquimal (TEM), delaminación y migración. La inducción de las células competentes a generar CNC ocurre en el borde de la placa neural entre las células neurales y ectodermales. La inducción es iniciada por un número de señales extrínsecas, incluyendo miembros de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), y vías de señalización Wnt, Delta/ Notch y factor de crecimiento fibroblástico (FGF) que activan genes que regulan la especificación de las verdaderas CCN en el neuroepitelio dorsal. Después de la especificación, la delaminación de la CNC, conduce a una TEM, y migra lejos del tubo neural(57).

Existen muchas vías moleculares que son requeridas para el desarrollo de la CNC inicial, desde la inducción a la migración y son esencialmente conservados entre peces, anfibios, aves, vertebrados y lampreas. Los genes que están implicados en estos procesos están Pax3, Pax 7, y FoxD3(57).

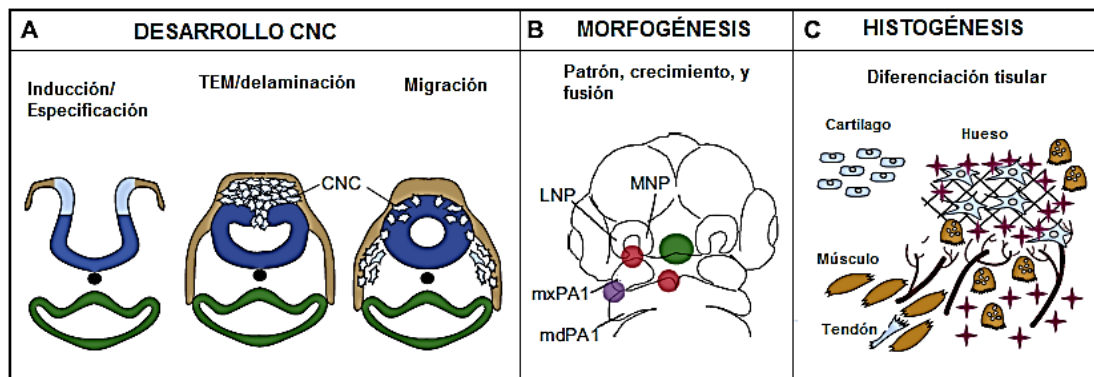
Las CCN migran especialmente a la mandíbula, hioides, y arcos braquiales, cada uno siguiendo una vía distinta para diferentes destinos de acuerdo a sus orígenes axiales(60). El mantenimiento de la migración y la quimiotaxis, que involucra señales positivas y negativas, puede ayudar a asegurar que la migración de las CCN es restringido a estas vías específicas. Alteraciones en la migración de las CCN se relacionan anomalías craneofaciales, como síndrome oral-facial-digital y síndrome de Treacher-collins (61). Estas anomalías se caracterizan por ausencia de suficientes precursores de CCN que migren a los procesos faciales, sugiriendo que el tamaño inicial de la población progenitora de CCN es crítico para un desarrollo facial normal. Sin embargo, diferentes experimentos con biomodelos como pollos y

codornices; donde se hace manipulación de las subpoblaciones de CCN pre-migratorias (por ablación o adición), ha demostrado que no tiene un efecto significativo en el tamaño de la mandíbula(62). Estos resultados sugieren que, si hay una migración de suficiente número de CCN a los procesos faciales ocurrirá alguna compensación por la reducción del número de progenitores de CCN en el ambiente post-migratorio de los procesos faciales, por ende mutaciones genéticas que solo tienen efectos menores en el desarrollo de CNC y migración puede no resultar en enfermedad(57).

Las CCN están altamente reguladas, cada una tiene un patrón y polaridad, donde existen centros de señalización localizados regionalmente. En el proceso frontonasal (PFN) dominios de Sonic hedgehog (Shh) y Fgf8 forman la zona frontal ectodermal (ZFE) que regula el crecimiento y polaridad del maxilar superior(63). La ZFE regula la expresión de otros factores de señalización, incluyendo las BMPs las cuales regulan diferencias en la proliferación en la PFN. También se ha encontrado cambios en la vía de señalización SHH pueden ser mediadores primarios de la variación de la morfología del tercio mediofacial y maxilar superior(57).

Falla en la fusión de los procesos faciales causa labio y paladar fisurado (LPF) que es una de las malformaciones craneofaciales más comunes. LPF es una característica en 275 síndromes, 75% de los cuales tienen una causa genética (64).

**Figura 1.** Procesos clave en el desarrollo craneofacial



**Tomado de Jennifer L Fish, Review, Developmental mechanisms underlying variation in craniofacial disease and evolution, 2016(57)** (A) Desarrollo de la cresta neural craneal (CNC) (en el pollo) involucra la inducción, especificación, transformación epitelio-mesequimal (TEM), delaminación y migración. CNC son mostradas en azul claro, el ectodermo en café, el neuroepitelio en azul oscuro, la notocorda en negro, y el endodermo faríngeo en verde. (B) La morfogénesis (pollo) involucra el patrón de crecimiento, y la fusión de los procesos faciales; maxilar (mxPA1) y mandibular (mdPA1) los cuales provienen del primer arco braquial, y los procesos nasales laterales (PNL) y mediales (PNM). La información posicional y el patrón es dirigido por múltiples centros de señalización, incluyendo factores localizados en la mandíbula (disco púrpura) la unión común de mxPA1 y mdPA1 en la porción distal mandibular (discos rojos), y la FEZ (disco verde) que está en la línea media del maxilar superior y la cara. (C) La histogénesis involucra la diferenciación de tejidos individual incluyendo el cartílago, hueso, tendón, y músculos del complejo craneofacial.

La histogénesis del complejo craneofacial ocurre cuando las células en sus primordios craneofaciales se diferencian en diferentes tejidos como cartílago, hueso, tendón y músculos. Los patrones de expresión genética que regulan el patrón craneofacial y la identidad están conservados. En el caso de la mandíbula, el código Dlx confiere su identidad, como es la expresión de Dlx5/6 específica el maxilar inferior(63) .

### **4.3 Alteraciones craneofaciales**

Los defectos de nacimiento también llamados defectos congénitos o anomalías congénitas (AC) son la mayor causa de mortalidad infantil, morbilidad en la infancia, y muerte fetal, con una prevalencia entre el 2-3%. En Colombia las AC son consideradas la segunda causa de mortalidad infantil.(17) De acuerdo a la OMS, se definen como aquellos defectos del desarrollo morfológico, funcional, estructural o molecular presentes en el nacimiento, pueden ser internas o externas, familiares o esporádicas(21).

Los defectos de nacimiento son anomalías de tamaño, donde la parte afectada es anormalmente pequeña (microcefalia, microftalmos, microtia) y de manera contraria, también puede ser anormalmente grande (macrocefalia)(65). Aquellos individuos que presenten múltiples defectos constituyen un síndrome reconocido, secuencia o asociación.

Las anomalías craneofaciales son un grupo de anomalías congénitas llamadas después de la localización anatómica de un defecto presente en el momento del nacimiento. Estas pueden incluir una categoría etiológica (cromosómica, ambiental, mendeliana o multifactorial) de igual manera un mecanismo patogénico (malformación, deformación, disrupción, displasia) o categoría clínica (campo complejo de desarrollo, defecto aislado, secuencia o síndrome)(66). Las anomalías craneofaciales representan el 10-15% , las más comunes son las fisuras orofaciales y requieren un manejo multidisciplinario.(17) La incidencia de estas fisuras orofaciales está reportada de 1 por cada 500 a 550 nacidos vivos, aproximadamente(67).

La etiología de las anomalías craneofaciales se puede clasificar en monogénica (5%), cromosómica; en este caso la mayoría de las cromosomopatías presenta algún grado de anomalía craneofacial, como en el caso del síndrome de Down (trisomía 21), la trisomía 18, 13. A pesar de esto, en un 40-50% de los casos la etiología de AC es multifactorial siendo más prevalentes las cardiopatías congénitas, después las fisuras labiopalatinas y los defectos de cierre del tubo neural. Un 3% de las AC se asocian a teratógenos específicos. (17, 68)

### **4.3.1 Fisuras orofaciales**

Los defectos de nacimiento, el labio fisurado con o sin paladar fisurado o el paladar fisurado aislado se agrupan juntos como fisuras orofaciales y se encuentran como los defectos de nacimiento más frecuentes que afectan el esqueleto craneofacial(69). La prevalencia del labio y paladar fisurado (LPF) está entre 1 por cada 1000 nacimientos o el paladar aislado 1 entre 1600 nacidos vivos.

En Colombia, la prevalencia es de 1 en 500 a 1 en 1000 (70). Estas estadísticas varían de acuerdo a la etnia, localización geográfica, grupo sociodemográfico, y otros factores. Se estima que un 30% de los casos sea de origen sindrómico en un promedio de 350 síndromes incluyen fisuras orofaciales entre sus características. El otro 70% de los casos son no sindrómicos, lo que indica que los factores medioambientales juegan un papel importante para la etiología de estas alteraciones. Las condiciones maternas como la diabetes, el consumo de alcohol, fumar antes y durante la gestación se ha asociado a la aparición de estos defectos(71).

#### **4.3.1.1 Embriología del labio y paladar**

Las células de la cresta neural proliferan y migran en la tercera semana de desarrollo intrauterino hacia la región frontonasal y la región de los arcos braquiales. En la sexta semana de desarrollo, las prominencias maxilares empiezan a proliferar y dan lugar a las prominencias nasales mediales y laterales, durante esta etapa se forma el labio superior y el maxilar superior. En la séptima semana de desarrollo se da la formación del paladar, el cual está dividido en dos regiones: el paladar primario y secundario. El paladar primario, está conformado por los segmentos intermaxilares del maxilar superior, forma el filtrum y los cuatro incisivos superiores. El paladar secundario corresponde a los tejidos de la parte posterior al foramen incisivo, da lugar al paladar duro y blando(60).

En un principio el paladar se compone por dos crestas palatinas laterales; conformadas por tejido mesenquimal y están rodeadas por un epitelio plano estratificado. Estas crestas crecen a nivel lateral de la lengua y está compuesta por varias fases: iniciación, crecimiento vertical, elevación, crecimiento horizontal, adhesión y fusión.

**Figura 2.** Palatogénesis del ratón

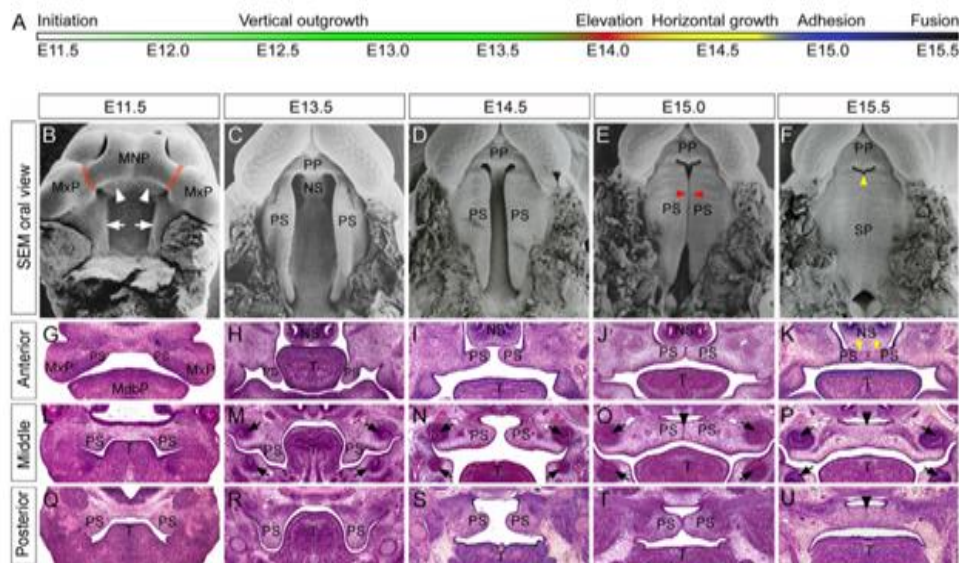


Imagen tomada de: Bush, J. O.; Jiang, R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development (72). Etapas de desarrollo del paladar desde el estadio (E) 11.5 a 15.5, microscopía electrónica de barrido las crestas palatinas laterales (PS), la prominencia frontonasal (MNP), prominencias maxilares (MxP) en sentido antero-posterior.

El LPF es el resultado de la falla en la unión entre los procesos frontonasaes, maxilar y nasal medial y lateral. A nivel clínico se pueden encontrar varias formas, principalmente: el labio fisurado (LF), paladar fisurado aislado (PF), labio y paladar fisurado unilaterales (LPFu), labio y paladar fisurado bilateral (LPFb)(70).

#### 4.3.2 Defectos del tubo neural

Los defectos del tubo neural (DTN) tienen una incidencia de nacimiento aproximada de 1/1000 en caucásicos americanos, y está entre los defectos de nacimiento más comunes después de los defectos cardiacos. La anencefalia y el mielomeningocele están entre los más comunes(73).

La anencefalia se caracteriza por una falla en el cierre del final rostral del tubo neural y se caracteriza por una ausencia en la bóveda craneal y hemisferio cerebral. Una formación incompleta del cerebro y del cráneo, es incompatible con la vida.

La anencefalia y la espina bífida ocurren con una frecuencia de 0.9 en Canadá a 7.7 en los Emiratos Árabes y 0.7 en Francia central a 11.7 en América del Sur por

10.000 nacimientos (73). La tasa de prevalencia reportada en el ECLAM es de 6.9 y en la ciudad de Cali de 4.85(21)

Los DTN en seres humanos tienen una etiología multifactorial, donde están implicados factores genéticos y ambientales. Entre los factores genéticos están involucrados genes clave para el cierre normal del tubo neural.

#### **4.3.2.1 Formación del tubo neural en humanos**

El cierre del tubo neural es un proceso complejo, en el proceso de desarrollo temprano, denominado neurulación. Este proceso en los embriones de mamíferos ocurre en dos fases: neurulación primaria y secundaria. Ocurren de diferentes áreas en el eje rostro-caudal del embrión. La neurulación secundaria está limitada por el brote de la cola, alrededor del neuroporo rostral, esta ocurre por proliferación de células madre(60).

Por otro lado, la neurulación primaria genera que el tubo neural rostral completo al neuroporo caudal. Estos eventos ocurren durante la tercera y cuarta semana de desarrollo, por una capa gruesa de células ectodérmicas que rodean la notocorda.

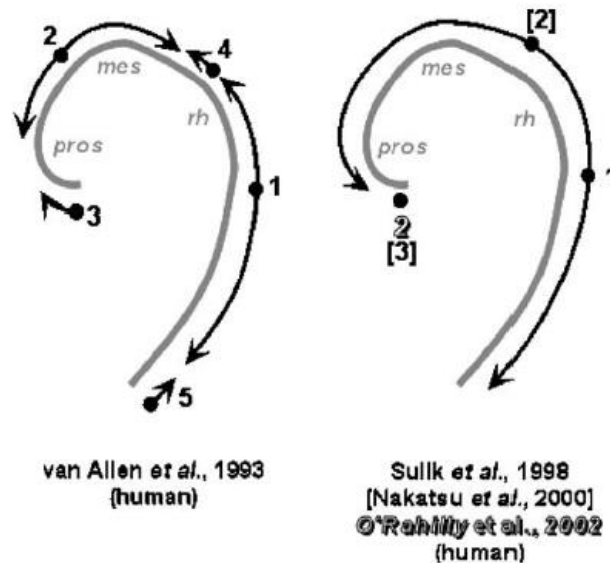
A los dieciocho días de vida intrauterina, la línea media del ectodermo dorsal del embrión se engrosa y forma la placa neural. La placa neural primero aparece en el final craneal del embrión y se diferencia en dirección caudal. Los bordes de la placa se engrosan y empiezan a moverse hacia arriba formando el pliegue neural. En el día 19, el borde de la placa neural se convierte más pronunciado y elevado. La placa neural se pliega longitudinalmente en la línea media de la placa para formar la cabeza hacia la cola. Mientras los pliegues neurales se fusionan, las células adyacentes a la placa neural también se fusionan a través de la línea media para convertirse en la epidermis. Las aberturas rostrales y caudales se denominan neuroporos y se distinguen alrededor del día 23(60).

Se han identificado cuatro sitios de fusión del tubo neural. El primero inicia en la futura región cervical entre el tercer y cuarto somitas en la parte caudal de la parte posterior del cerebro y progresa caudal y rostralmente. Los siguientes dos sitios de iniciación de la fusión están localizadas rostral al primer sitio. El segundo sitio de fusión inicia en el límite entre el prosencéfalo-mesencéfalo y se extiende rostralmente y caudalmente. Este sitio de fusión cierra completamente el techo del telencéfalo y metencéfalo. El tercer sitio de fusión progresa caudalmente, y cierra el final rostral de la placa neural. El último sitio (Sitio 4) aparece en el final caudal de



la placa neural y se extiende rostralmente para encontrarse con la fusión del sitio 1(73) (Ver figura 3).

**Figura 3.** Mecanismos de cierre del tubo neural



Tomado de Human neural tube defects: Developmental biology, epidemiology, and genetics, 2005(73).

Más de 80 mutaciones en una variedad de genes han sido identificados y relacionados con una variedad de DTN, implicados más de 100 genes directa o indirectamente con la formación del tubo neural. Muchos de los mutantes muestran herencia autosómica recesiva. Los estudios en animales sobre los DTN no son claros, incluso cuando el gen mutado es identificado. El modelo animal de humano para DTN es el ratón SELH(74) .

Estudios epidemiológicos discuten los genes que codifican para proteínas y enzimas en las vías de metabolismo para el folato y la asociación de DTN. El metabolismo del folato regula una red compleja de vías biológicas básicas vitales para el crecimiento, diferenciación y proliferación de las células(75). Estos procesos incluyen el reciclaje del folato, el metabolismo de metionina, transulfuración, síntesis de purinas y pirimidinas, síntesis de serina/glicina, metilación de biomoléculas, síntesis de lípidos de membrana y metabolismo de drogas.

La falla del consumo o falla de retención intracelular de folato y vitamina B12 puede llevar a la deficiencia de folato. El transporte de folato dietario a folato sérico luego al citoplasma de las células requiere de la participación a un número de proteínas producidas por los genes transportadores/receptores de folato (GCPH/FOLHI,

PCFT, FOLR1, FOLR2, FOLR3, y SLC19A1/RFC1) cada uno tiene perfiles de expresión tisular definidos(40).

Estudios de asociación han encontrado polimorfismos localizados en estos genes en diferentes poblaciones. Se concluyó que no hubo un aumento o disminución del riesgo para DTN asociado con polimorfismos evaluados para DTN excepto para el alelo G de c.80G>A (p.His27Arg) de SLC19A1, el cual se asoció con un aumento en el riesgo de DTN en China, Italia y Holanda, pero no en poblaciones de Irlanda, Inglaterra o Estados Unidos(73, 76) .

#### 4.3.2.2 Anencefalia u holoprosencefalia

Se presenta como un rango de malformaciones craneofaciales, y ocurre 1 en cada 16.000 nacidos vivos, su prevalencia es mucho mayor durante de embriogénesis temprana, 1 en 240. Es el defecto de desarrollo más común del cerebro anterior o prosencéfalo. Según la separación del prosencéfalo se puede clasificar en tres(77):

**Tabla 1.** Clasificación de los tipos de holoprosencefalia

Holoprosencefalia alobar	Holoprosencefalia semilobar	Holoprosencefalia lobar
<ul style="list-style-type: none"> <li>-De mayor severidad</li> <li>-El prosencéfalo no se divide en los ambos ejes medial lateral y anterior-posterior.</li> <li>-El cerebro no se separa y se asocia a alteraciones craneofaciales severas como la fusión de los ojos, anomalías del tabique nasal</li> <li>-Como características clínicas está la presencia de un solo incisivo central con un frenillo maxilar ausente, labio y paladar fisurado, defectos nasales, como agenesia nasal y una sola fosa nasal, hipertelorismo, ciclopía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Los hemisferios cerebrales tienen una susceptibilidad a separarse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hay una separación de los hemisferios cerebrales.</li> <li>-Es del tipo menos severo</li> <li>-En algunas ocasiones el paciente puede estar casi normal</li> </ul>

La etiología de la holoprosencefalia es heterogénea e incluye factores genéticos y medioambientales. Entre los factores medioambientales está la diabetes materna, el alcohol, análogos de la vitamina A y alteración en el metabolismo del colesterol que modifica la vía de señalización Hedgehog. Se han encontrado 12 loci cromosómicos y mutaciones en 7 genes e incluyen miembros de las vías de señalización de Hedgehog y Nodal: genes con mutaciones en SHH (HPE3), Patched 1 (PHTCH1) (HPE7), factores de transcripción GLI2, SIX 3 (HPE2), y ZIC2 (HPE 5), como factor de crecimiento transformante interactivo (TGIF) y factor de crecimiento derivado de teratocarcinoma (TDGF1/CRIPTO)(78).

### **4.3.3 Anomalías en los huesos de la calota craneal**

La bóveda craneal está conformada por el hueso frontal, parietal y occipital, con contribuciones del hueso temporal y esfenoides. Los huesos de la calota craneal se forman directamente de la mesénquima por osificación intramembranosa, iniciando la osificación con centros de condensación de células mesenquimales. Estas células se diferencian en células osteoprogenitoras las cuales proliferan y se diferencian en osteoblastos que formarán matriz ósea(78).

Las suturas craneales se caracterizan por la unión de dos huesos intramembranosos interpuestos por tejido mesequimal. Las fontanelas tienen una estructura similar, pero están formadas cuando tres o más huesos de la calota craneal se unen. En el nacimiento las fontanelas son más amplias que las suturas, y ambas permiten la deformación temporal de la cabeza del niño en el parto. Cuando una sutura se fusiona prematuramente el crecimiento cesa en esa zona. Esta condición se denomina craneosinostosis.

El factor de transcripción Foxc1 tiene un rol importante en el control de la progresión del crecimiento de la calota craneal. Foxc1 regula las BMP-mediadas por proliferación del osteoprogenitor. La vía de señalización del factor de crecimiento fibroblástico FGF tiene un rol central en la formación de hueso intramembranoso y en la fusión de las suturas. Mutaciones en FGFR causan craneosinostosis en humanos. (78)

## 5 Diseño Metodológico

Se seleccionaron artículos relacionados con obesidad materna y alteraciones en el desarrollo craneofacial. La búsqueda se realizó en las bases de datos en línea: Embase, Cochrane, Medline, Web of Science, Scielo, GoogleScholar, y el repositorio institucional, de la Universidad Nacional de Colombia, de literatura publicada entre los años de 2000 hasta abril de 2017. (ver figura 4)

### 5.1 Estrategia de Búsqueda

#### 5.1.1 Criterios de inclusión

Artículos publicados en inglés, español y portugués, artículos originales publicados entre los años de 2000-2017.

#### 5.1.2 Criterios de exclusión

Artículos de revisión, revisiones sistemáticas, opiniones de expertos, estudios en animales.

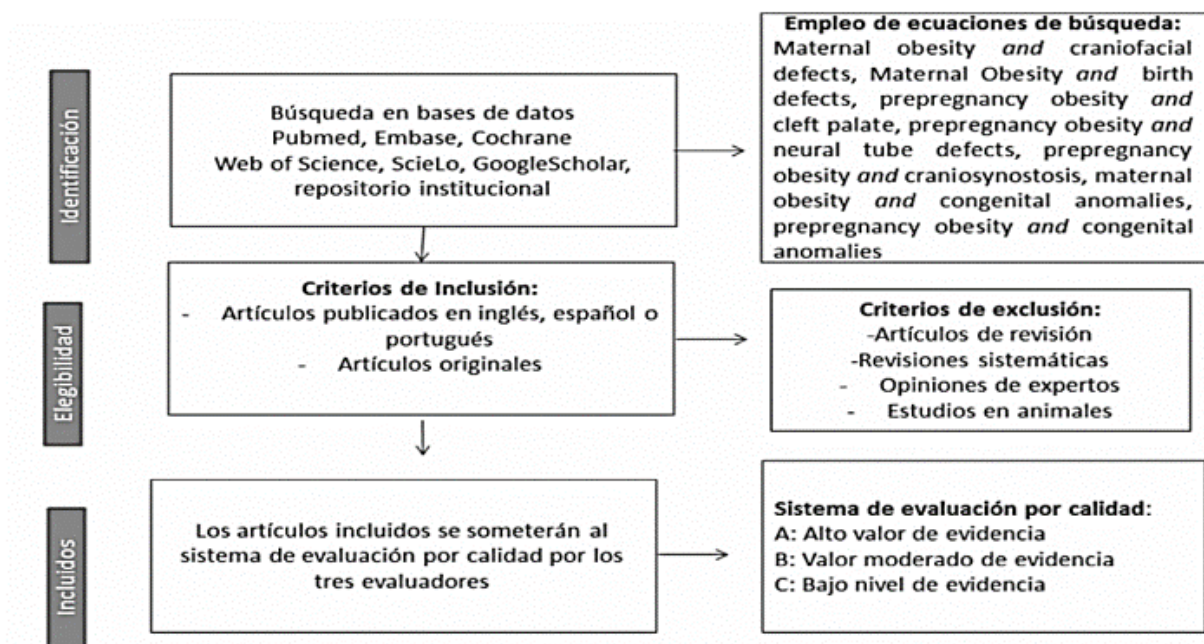
#### 5.1.3 Términos de búsqueda

Los siguientes términos booleanos empleados para la revisión sistemática:

**Tabla 2.** Términos booleanos de búsqueda en español, inglés y portugués

Términos en español	Términos en inglés	Términos en portugués
· Obesidad materna y defectos de nacimiento	· Maternal obesity AND craniofacial defects	· Materna Obesidade e defeitos craniofaciais
· Obesidad antes del embarazo Y el paladar hendido Embarazo defectos del tubo neural Y obesidad	· Maternal Obesity AND birth defects	· Maternal Obesidade e defeitos de nascimento
· Obesidad antes del embarazo Y craneosinostosis	· Prepregnancy obesity AND cleft palate	· Obesidade pré-gestacional e palato leporino
· Obesidad Y anomalías congénitas maternas	· Prepregnancy obesity AND neural tube defects	· Defeitos do tubo neural obesidade e pré-gravidez
· Obesidad pregestacional Y anomalías congénitas	· Prepregnancy obesity AND craniosynostosis	· Obesidade pré-gestacional E craniossinostose,
	· Maternal obesity AND congenital anomalies	· Materna obesidade e anomalias congénitas
	· Prepregnancy obesity AND congenital anomalies	· Obesidade pré-gestacional e anomalias congénitas.

**Figura 4.** Diagrama de flujo de identificación, elegibilidad e inclusión de los artículos



## 5.2 Criterios de Selección

Los estudios fueron evaluados para la elegibilidad por tres observadores. En primer lugar, se seleccionaron por la relevancia basada en el título y resumen. Se excluyeron aquellos artículos que no estuvieron relacionados con obesidad materna, en los cuales resultados no se incluyeran anomalías craneofaciales, donde se tuviera en cuenta la diabetes gestacional sin una metodología adecuada para diferenciar la asociación de la presencia de anomalías craneofaciales con la obesidad materna. Los artículos que no tuvieron información suficiente para justificar una decisión en la exclusión, se revisaron completos. Cada uno de los observadores aplicó los criterios de inclusión de forma individual empleando el *Formato de valoración de los estudios y cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión* (Tabla 3). En los casos en los que no se llegó a algún acuerdo, se realizó un consenso para la inclusión de los artículos.

**Tabla 3.** Formato de valoración de los estudios y cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión

Nombre del artículo	Base de datos de donde fueron seleccionados los artículos	Idioma en el que fueron buscados	Nombre de la revista, año de publicación	Ecuación de búsqueda	Fecha de búsqueda	Aprobación de revisor #1	Aprobación de revisor #2	Aprobación de revisor #3
---------------------	---	----------------------------------	--	----------------------	-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

### 5.3 Análisis de la información

Los artículos fueron evaluados con el *Formato de evaluación del riesgo de sesgo* (Ver tabla 4), por el empleo de un sistema de evaluación por calidad, descrito por la Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)(79, 80). En la evaluación de calidad se valoró además del tipo del estudio la distribución entre casos y controles, las diferencias o no entre los grupos, se valoró: la forma de recolección, la forma de evaluar IMC, el análisis estadístico utilizado, los ajustes estadísticos que realizaron y se calificó el artículo según el tipo de riesgo a sesgos.

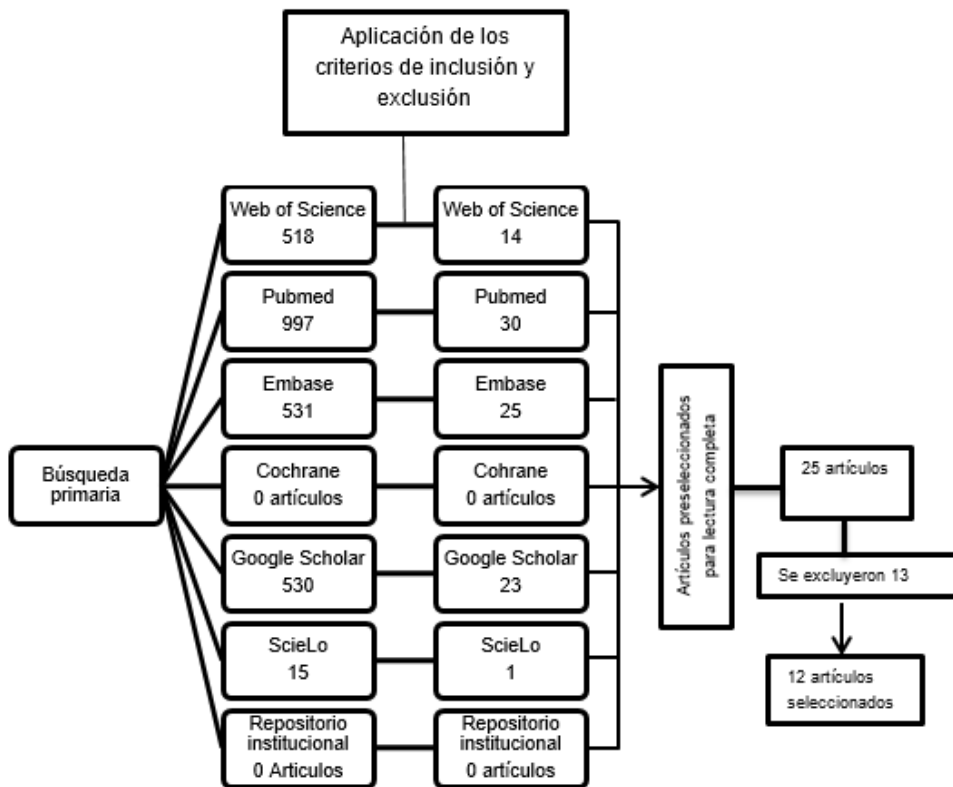
**Tabla 4.** Valoración del riesgo de sesgo en estudios observacionales(79)

Dominios	Valoración por ítem
<b>Métodos de selección de los participantes</b>	Apropiada fuente poblacional (Casos, controles y cohortes) y criterios de inclusión o exclusión
<b>Métodos de medición de exposición y resultados</b>	Apropiados métodos de medición de exposición y/o resultados
<b>Métodos de control de las variables de confusión</b>	Diseños y/o métodos analíticos apropiados
<b>Sesgo diseño-específico (excluyendo variables de confusión)</b>	Apropiados métodos para manejar sesgos como el del recuerdo, del entrevistador, pérdidas de seguimiento o ceguera
<b>Métodos estadísticos (excluyendo el control de confundidores)</b>	Apropiados métodos estadísticos para el análisis primario de efectos

## 6. Resultados

### 6.1 Selección de los artículos

La búsqueda electrónica identificó un total de 2591 títulos y resúmenes, de estos, se revisaron un total de 25 artículos completos. Finalmente, se incluyeron 12 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión (figura 5). Todas las publicaciones fueron en inglés. Los resultados de los defectos craneofaciales publicados en los estudios se muestran en la tabla 9-21.



**Figura 5.** Diagrama de flujo de selección de los artículos

## 6.2 Características de los estudios incluidos en la revisión

La tabla 5 y 6 muestran las características generales y metodológicas de los artículos incluidos en la revisión respectivamente. La tabla 5 muestra que la mayoría tienen procedencia EEUU, con publicación desde el año 2000 pero recolección de la muestra desde 1992-2001.

**Tabla 5.** Características de los estudios incluidos en la revisión

<b>Autores</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Título</b>	<b>País e intervalo de recolección</b>	<b>Objetivo</b>
<b>Watkins y colaboradores (81)</b>	2003	Maternal obesity and risk for birth defects	Estados Unidos 1993-1997	Evaluar la relación entre la obesidad materna pregestacional y los defectos de nacimiento.
<b>Anderson y colaboradores (25)</b>	2005	Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects	Estados Unidos 1997-2001	Evaluar si la diabetes gestacional influencia la asociación de la obesidad materna pregestacional y los riesgos de defectos del tubo neural (DTN) (*).
<b>Cedergren y Kallen (14)</b>	2005	Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring	Suecia 1992-2001	Estimar si las mujeres obesas tienen un riesgo aumentado de fisuras orofaciales en su descendencia comparados con mujeres normopeso.
<b>Waller y colaboradores (82)</b>	2007	Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects.	Estados Unidos 1997-2002	Describir la relación entre la obesidad materna, el sobrepeso y el bajo peso, en 16 categorías de defectos estructurales del nacimiento.
<b>Shaw y colaboradores (83)</b>	2008	Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring	Estados Unidos 1992-2004	Investigar la asociación entre defectos del tubo neural y obesidad materna.



<b>Oddy y colaboradores (84)</b>	2009	Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: Evidence from a case-control study in Western Australia	Australia 1997-2000	Estudiar los defectos de nacimiento en un estudio casos y controles de la población australiana asociado con el peso pre-embarazo.
<b>Blomberg y Kallen (12)</b>	2009	Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring.	Suecia 1995-2007	Evaluar en los datos de registro médico de salud sueco, si la obesidad materna y la obesidad mórbida materna se asocian con un aumento en el riesgo de defectos estructurales de nacimiento.
<b>Rankin y colaboradores (85)</b>	2010	Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study	Inglaterra 2003-2005	Investigar la asociación entre el IMC y anomalías congénitas estructurales
<b>Li y colaboradores (86)</b>	2010	Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Risk of Neural Tube Defects: A Population-Based Case-Control Study in Shanxi Province, China	China 2003-2007	Examinar la relación entre el IMC pre-gestacional y el riesgo de defectos en el tubo neural en la población del norte de China.
<b>Marengo y colaboradores (87)</b>	2013	Body Mass Index and Birth Defects: Texas, 2005–2008	Estados Unidos 2005-2008	Usar las razones de prevalencia para examinar la asociación entre el IMC y los 49 casos de defectos del nacimiento reportados en Texas durante el 2005-2008.
<b>Block y colaboradores (26)</b>	2013	Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index and Risk of Selected Birth Defects: Evidence of a Dose-Response Relationship	Estados Unidos, 2004-2009	Investigar la relación entre el IMC pre-gestacional y 26 defectos de nacimiento identificados en el Registro de Defectos de Nacimiento de Florida.
<b>Mackelengergh y colaboradores (88)</b>	2016	Increasing Maternal Body Mass Index Is Associated With fetal defects	Alemania, 2000-2001	Evaluar la hipótesis que el aumento del peso materno está directamente relacionado con la incidencia de anomalías fetales, y clasificar las anomalías de acuerdo a su frecuencia y establecer la detección de tasas de varias anomalías con el incremento de IMC.

(\*) Artículos relacionados con obesidad materna y diabetes 2 y/o gestacional; sólo se incluyen los datos de obesidad sin ningún tipo de diabetes

La tabla 6 describe la metodología general empleada en cada uno de los artículos seleccionados, se describe el diseño de estudio, la forma de recolección, la fuente donde la mayoría lo hizo a partir de registros poblacionales.

**Tabla 6.** Características metodológicas de los artículos

Autores	Tipo de estudio	Recolección de la muestra	Número de la muestra	Variables medidas
<b>Watkins y colaboradores (81)</b>	Casos y controles	Registro del Estudio de vigilancia del factor de riesgo de Defectos congénitos de Atlanta entrevistas por teléfono, sobre su peso y talla antes pre-gestacional y antecedentes médicos.	Controles n=330 Casos n=139, casos totales de anomalías congénitas N=815	Peso y talla pregestacional, gravidez, educación, edad materna, consumo de cigarrillo, diabetes gestacional, uso periconcepcional de multivitaminas, IMC.
<b>Anderson y colaboradores (25)</b>	Casos y controles	Programa de monitoreo de salud de Defectos de Nacimiento de Texas.	Controles n=497 Casos n=293, casos totales de DTN N= 477	Etnicidad, edad materna, educación, resultado final, diabetes gestacional
<b>Cedergren y Kallen (14)</b>	Retrospectivo de casos y controles	Registro médico de nacimiento sueco.	n=1686 mujeres que tenían hijos con fisuras orofaciales /n=988.177 mujeres en el grupo	Edad materna, gravidez, consumo de cigarrillo.
<b>Waller y colaboradores (82)</b>	multicéntrico de casos y controles	Madres inscritas en el Estudio de Prevención Nacional de Defectos del Nacimiento.	Casos totales de anomalías congénitas N=10249/ casos de anomalías craneofaciales n=2643/ Controles n= 4065	Edad materna, etnicidad, educación, IMC, gravidez, consumo de cigarrillo, suplemento de ácido fólico, resultado final.

<b>Shaw y colaboradores (83)</b>	casos y controles	Reportes hospitalarios e historias clínicas. Se realizaron cuestionarios telefónicos con el peso y talla pre-gestacional, Los Ángeles, San Francisco, y Santa Clara.	Casos totales= 659 (anencefalia n=147, espina bífida n=191) / Controles n= 700	Etnicidad, edad materna, educación, uso de vitaminas, diabetes materna, uso de anticonvulsivantes, historia familiar.
<b>Oddy y colaboradores (84)</b>	casos y controles	Registro Australiano de Defectos de Nacimiento, se envió correo electrónico y dos cuestionarios (de embarazo y demográfico y un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria dietaria).	Controles n= 418/ casos de defectos del tubo neural n=27, casos con fisuras orofaciales n=48	Consumo de ácido fólico, edad materna, educación, estado marital.
<b>Blomberg y Kallen (12)</b>	casos y controles	Tres fuentes: i. Registro Médico de Nacimiento Sueco, ii. Registro de defectos de Nacimiento, iii. Registro Nacional de Pacientes.	n= 1,235,877 infantes, Casos de anomalías congénitas n=22365, casos de anomalías craneofaciales n=4149	Edad materna, gravidez, consumo de cigarrillo.
<b>Rankin y colaboradores (85)</b>	casos y controles	Cinco unidades de maternidad del norte de Inglaterra y datos de las anomalías congénitas notificadas con la Encuesta de anomalías congénitas del Norte.	n=41013 total; casos con anomalías congénitas n= 682, casos de anomalías craneofaciales n= 176	Edad materna, etnicidad, IMC, diabetes materna pre-gestacional, consumo de cigarrillo, índice de privación, características fetales, edad gestacional, peso fetal.

<b>Li y colaboradores (86)</b>	casos y controles	Cuestionario con la información sociodemográfica, y estilo de vida, historia de enfermedad, uso de medicamentos, uso de suplementos de ácido fólico.	Controles n= 687/ casos con defectos del tubo neural (DTN) n= 511	Temporada de concepción, país de residencia, sexo del infante, edad materna, ocupación materna, educación, historia de embarazos, paridad, uso de ácido fólico.
<b>Marengo y colaboradores (87)</b>	casos y controles	Base de datos de El sistema de vigilancia de defectos congénitos de Texas.	N= 1.6 millones de nacimientos / casos de anomalías congénitas n= 69081/ casos de anomalías craneofaciales n=2609	Edad materna, raza, nivel educativo, diabetes materna.
<b>Block y colaboradores (26)</b>	casos y controles	Registro de defectos de nacimiento de Florida. Se calculó el peso y talla materno pre-gestacional.	N total= 1,124,370, / controles n=1 079 746/ casos de anomalías congénitas n=44,624/ casos de anomalías craneofaciales n= 2044	IMC gestacional, edad materna, etnicidad, natividad, nivel educativo, consumo de cigarrillo, diabetes gestacional, estado marital, edad gestacional.
<b>Mackelengergh y colaboradores (88)</b>	casos y controles	Base de datos de ultrasonidos realizados en el Departamento de Obstetricia y ginecología del Hospital Universitario Schleswig-Holstein, Campus Kiel.	Casos anomalías congénitas n= 182/ casos de anomalías craneofaciales n= 22/ controles n= 182	Número de fetos, consumo de cigarrillo, número de embarazos previos, diabetes materna, IMC, edad materna.

### 6.3 Alteraciones craneofaciales reportadas en la literatura

Las alteraciones craneofaciales se describen en la tabla 7, observándose que la mayoría reporta fisuras orales, hidrocefalia y anencefalia, seguido de craneosinostosis, microcefalia, malformaciones de ojos y oídos y por último solo un estudio reportó encefalocele.

**Tabla 7.** Alteraciones craneofaciales reportadas por los artículos

Autores	Defectos del tubo neural	Anencefalia	Holoprosencefalia	Encefalocele	Hidrocefalia	Fisuras orales	Craneosinostosis	Microcefalia	Malformaciones en oído	Malformaciones del ojo
Watkins y colaboradores (81)		X		X	X	X	X			
Anderson y colaboradores (25)		X	X		X					
Cedergren y Kallen (14)						X				
Waller y colaboradores (82)		X			X	X	X		X	
Shaw y colaboradores (83)	X	X								
Oddy y colaboradores (84)	X					X				
Blomberg y Kallen (12)	X				X	X	X	X	X	X
Rankin y colaboradores (85)		X			X	X		X		X
Li y colaboradores (86)		X								
Marengo y colaboradores (87)						X				
Block y colaboradores (26)					X	X		X		
Mackelenbergh y colaboradores (88)					X					

### 6.3.1 Fisuras orofaciales reportadas en los artículos

La tabla 8 muestra la clasificación respecto al tipo de fisura orofacial reportada por cada uno de los estudios.

**Tabla 8.** Clasificación de fisuras orofaciales reportadas por los artículos

<b>Autores</b>	<b>Fisuras orofaciales</b>	<b>Labio fisurado</b>	<b>Labio y paladar fisurado</b>	<b>Paladar fisurado aislado</b>
Watkins y colaboradores (81)	X	X	X	X
Cedergren y Kallen (14)		X	X	X
Waller y colaboradores (82)			X	X
Oddy y colaboradores	X			
Blomberg y Kallen (84)	X			
Rankin y cols (85)		X	X	X
Marengo y colaboradores (87)			X	X
Block y colaboradores (26)			X	X

#### 6.4 Descripción de la relación entre alteraciones en el desarrollo craneofacial de la descendencia y al índice de masa corporal de la madre reportada en la literatura

Las tablas 9-20 muestran de manera individual las alteraciones craneofaciales reportadas por cada uno de los 12 artículos, junto con la prueba estadística empleada para evaluar el riesgo de presentar la alteración relacionado con el IMC de la madre. En la tabla 21 se resumen las alteraciones craneofaciales más reportadas de acuerdo a características similares de los estudios clasificada por alteración.

La tabla 9 muestra los OR publicados por Watkins y colaboradores(81) , estos autores encontraron un mayor riesgo ( $OR \geq 1$ ) de presentar anencefalia, labio y paladar fisurado en el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ). Para el encefalocele, fisuras orofaciales, paladar fisurado, paladar fisurado aislado, y labio fisurado, craneosinostosis no hubo un mayor riesgo de presentar estas anomalías ( $OR < 1$ ). De manera interesante para el grupo de sobrepeso ( $IMC 25-29.9$ ) hubo un mayor riesgo ( $OR \geq 1$ ) de presentar fisuras orofaciales, labio fisurado y craneosinostosis.

**Tabla 9.** Odds ratio (OR) ajustados defectos craneofaciales publicados por Watkins y colaboradores (81)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Hidrocefalia (IC 95%)				Anencefalia OR no ajustado (IC 95%)				Encefalocele (IC 95%)				Fisuras orales (IC 95%)			Paladar fisurado (IC 95%)				Labio fisurado (IC 95%)				Labio y paladar fisurado (IC 95%)				Craneosinostosis (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Watkins y cols 2003	18.5-24.9	8	NR	NR	NR	6	NR	NR	NR	6	NR	NR	NR	59	NR	NR	22	NR	NR	NR	16	NR	NR	NR	21	NR	NR	NR	15	NR	NR	NR
	<18.5	1	1	0,1	8,2	1	1,3	0,2	1,3	0	NR	NR	NR	5	0,7	0,3	1	0,4	0,1	2,8	3	1,5	0,4	5,4	1	0,4	0,1	2,9	4	2,1	0,7	6,8
	25-29.9	3	1,5	0,4	5,6	2	1,3	0,3	6,5	2	1,3	0,3	6,5	18	1,2	0,6	5	0,9	0,3	2,4	5	1,2	0,4	3,4	8	1,5	0,6	3,5	7	1,8	0,7	4,6
	$\geq 30,0$	2	1,5	0,3	7,2	3	2,9	0,7	12,3	1	1	0,1	8,4	8	0,8	0,4	2	0,5	0,1	2,4	2	0,7	0,2	3,3	4	1,1	0,4	3,5	2	0,8	0,2	3,6

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 10 muestra los resultados publicados por Anderson y colaboradores(25). Estos autores encontraron un riesgo aumentado (OR>1) de presentar anencefalia, holoprosencefalia e hidrocefalia en el grupo obeso en todas las categorías de obesidad (grado I, II, III). Sin embargo, para el grupo de anencefalia el riesgo no fue mayor de 1 para el grupo de obesidad (IMC≥40), de igual forma no se encontraron casos de holoprosencefalia.

**Tabla 10.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Anderson et al <sup>(25)</sup>

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Anencefalia (IC 95%)				Holoprosencefalia (IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Anderson y cols 2005	18.5-24.9	46	1.0	NR	NR	18	1.0	NR	NR	42	1.0	NR	NR
	<18.5	4	0,7	0,3	2,1	2	0,9	0	3,9	9	1,8	0,8	4,1
	25-29.9	26	1,4	0,8	2,5	8	1,1	0,5	2,6	27	1,6	1	2,8
	30,0-34,9	13	1,6	0,8	2,5	4	1,3	0,4	3,8	12	1,7	0,8	3,4
	35,0-39,9	7	4,5	1,6	13	2	3,3	0	15	6	4,2	1,5	12
	≥40	1	0,9	0	5,6	0	NR	NR	NR	7	6,6	2,2	20

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)



En la tabla 11 se encuentran los resultados publicados de Cedergren y Kallen.(14). Estos autores encontraron un mayor riesgo (OR>1) de presentar fisuras orofaciales en todas las categorías (paladar hendido, labio hendido, labio y paladar hendido).

**Tabla 11.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Cedergren y Kallen(14)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Paladar hendido (IC 95%)				Labio hendido (IC 95%)				Labio y paladar hendido (IC 95%)				LH mas LPH (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Cedergren y Kallen 2005	19.8-26	339	1	NR	NR	222	1	NR	NR	332	1	NR	NR	NR	1	NR	NR
	< 19.8	55	1,05	0,6	0,99	32	1	0,66	1,4	60	1,17	0,9	1,54	NR	1,1	0,87	1,35
	26.1-29,0	69	1,08	0,84	1,4	55	1,3	0,94	1,7	74	1,42	1	1,84	NR	1,2	0,97	1,43
	≥29	68	1,28	0,98	1,67	41	1,1	0,81	1,6	74	1,42	1	1,84	NR	1,3	1,07	1,6
	Desconocido	79	0,77	0,6	0,99	75	1,1	0,81	1,4	109	1,01	0,8	1,27	NR	1	0,87	1,24
	Total	610				425				644							

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 12 presenta los resultados publicados por Waller y colaboradores<sup>59</sup>. Estos autores encontraron un mayor riesgo (OR>1) de presentar hidrocefalia, microtia y anotia y paladar hendido, labio y paladar hendido y craneosinostosis en el grupo obeso (IMC≥30). Para el grupo de anencefalia no hubo un riesgo aumentado (OR<1).

**Tabla 12.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Waller y colaboradores (82)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Anencefalia (IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)				Microtia y anotia (IC 95%)				Paladar hendido (IC 95%)				Labio y paladar hendido (IC 95%)				Craniosinostosis (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Waller y cols 2007	<18.5	10	0,82	0,42	1,59	10	1,06	0,54	2,09	11	0,82	0,43	1,6	33	0,92	0,62	1,36	92	1,35	1,04	1,76	22	1,07	0,67	1,7
	25-29.9	42	0,94	0,65	1,36	35	1,14	0,76	1,71	46	0,86	0,6	1,2	125	1,03	0,82	1,28	215	0,97	0,81	1,15	105	1,28	1	1,64
	≥30,0	30	0,96	0,62	1,48	28	1,36	0,87	2,12	3	1,1	0,74	1,7	104	1,26	0,99	1,61	165	1,13	0,92	1,38	69	1,26	0,94	1,68

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 13 muestra los resultados publicados por Shaw y Carmichael(83). Estos autores encontraron un mayor riesgo ( $OR \geq 1$ ) de presentar anencefalia para el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ).

**Tabla 13.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Shaw y Carmichael(83)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Anencefalia OR (IC 95%)				Anencefalia OR ajustado (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Shaw y Charmichel 2008	18.5-24.9	71	1	NR	NR	71	1	NR	NR
	<18.5	14	0,3	0,1	1,4	14	0,3	0,1	1,4
	25-29.9	25	0,9	0,6	1,5	25	0,9	0,5	1,5
	$\geq 30,0$	27	1,6	1	2,6	27	1,4	0,8	2,4

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 14 publica los resultados encontrados por Oddy y colaboradores<sup>85</sup>. Estos autores encontraron defectos del tubo neural y fisuras orofaciales con un mayor riesgo ( $OR \geq 1$ ) de estar presentes en el grupo obeso ( $IMC > 30$ ).

**Tabla 14.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Oddy y colaboradores (84)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Defectos del tubo neural OR (IC 95%)				Defectos del tubo neural OR ajustado (IC 95%)				Fisuras orofaciales OR (IC 95%)				Fisuras orofaciales OR ajustado (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Oddy y cols 2009	<20	NR	0,57	0,2	2,02	NR	0,6	0,17	2,12	NR	1,11	0,47	2,6	NR	1,07	0,46	2,51
	20<25	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR
	25<30	NR	0,68	0,2	2,1	NR	0,65	0,21	2,01	NR	1,49	0,71	3,14	NR	1,55	0,73	3,3
	(+) 30	NR	1,91	0,6	6,09	NR	2,09	0,64	6,84	NR	2,08	0,78	5,55	NR	1,97	0,73	5,32

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 15 muestra los resultados de Blomberg y Kallen. Estos autores encontraron un riesgo aumentado ( $OR > 1$ ) para defectos del tubo neural, hidrocefalia, microcefalia, malformación severa del oído, fisuras orofaciales. Craneosinostosis y microftalmia en el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ) y para el grupo con sobrepeso ( $IMC 25-29.9$ ).

**Tabla 15.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Blomberg y Kallen(12)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Defectos del tubo neural (IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)				Microcefalia (IC 95%)				Malformación severa del oído(IC 95%)				Fisuras orofaciales (IC 95%)				Craneosinostosis (IC 95%)				Microftalmia (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Blomberg y Kallen, 2009	18.5-24.9	207	1	NR	NR	178	1	NR	NR	84	1	NR	NR	107	1	NR	NR	1132	NR	NR	NR	398	1	NR	NR	39	1	NR	NR
	<18.5	9	1,03	0,47	2	14	1,83	1	3,08	4	1,09	0,3	2,79	4	0,9	0,3	2,38	46	1,02	0,76	1,3	18	1,13	0,7	1,83	1	0,75	0,02	41,8
	25-29.9	109	1,33	1,06	1,7	82	1,31	1,04	1,66	42	1,29	0,91	1,8	61	1,5	1,1	1,95	508	1,15	1,04	1,2	163	1,06	0,88	1,28	14	0,87	0,48	1,59
	$\geq 30,0$	64	2,04	1,53	2,7	43	1,59	1,14	2,23	17	1,27	0,75	2,15	25	1,5	1	2,27	232	1,26	1,09	1,9	68	1,09	0,84	1,42	6	0,92	0,34	2

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 16 muestra los resultados de Rankin y colaboradores(85). Estos autores encontraron un mayor riesgo (OR >1) para anencefalia, hidrocefalia, microcefalia, anomalías de ojo, labio fisurado para el grupo obeso (IMC ≥30).

**Tabla 16.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Rankin et al(85)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Anencefalia OR ajustado(IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)				Microcefalia (IC 95%)				Malformación ojo (IC 95%)				Labio y paladar fisurado (IC 95%)				Labio fisurado (IC 95%)				Paladar fisurado (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Rankin y cols, 2010	<18,5	NR	5,18	0,44	60,28	NR	2,28	0,27	18,97	NR	6,4	0,57	72,56	NR	CI	CI	CI	NR	1,41	0,18	11,21	NR	CI	CI	CI	NR	3,9	0,79	19,25
	25-29,9	NR	3,39	0,55	20,83	NR	CI	CI	CI	NR	CI	CI	CI	NR	1,17	0,11	13	NR	0,85	0,6	2,7	NR	0,89	0,17	4,61	NR	0,86	0,22	3,34
	≥30,0	NR	2,07	0,18	23,55	NR	1,93	0,55	6,72	NR	3,54	0,47	26,82	NR	11,36	2,25	57,28	NR	1,48	0,46	4,76	NR	3,71	1,05	13,1	NR	0,87	0,18	4,24

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro), CI (casos insuficientes)

La tabla 17 muestra los resultados encontrados por Li y colaboradores(86). Estos autores estudiaron los defectos del tubo neural (DTN) y su relación con la obesidad materna. No encontraron un mayor riesgo ( $OR < 1$ ) de presentar anencefalia en el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ).

**Tabla 17.** Odds ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Li et al(86)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Defectos del tubo neural OR (IC 95%)				Defectos del tubo neural OR ajustado (IC 95%)				Anencefalia OR (IC 95%)				Anencefalia OR N ajustado (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Li y cols, 2010	<18.5	13	1,05	0,66	1,65	13	1	0,62	1,62	1	0,71	0,37	1,35	1	0,64	0,34	1,35
	25-29.9	42	0,61	0,47	0,8	42	0,56	0,41	0,76	8	0,45	0,35	2,02	8	0,4	0,26	0,62
	$\geq 30,0$	7	0,88	0,45	1,75	7	0,65	0,29	1,49	2	0,84	0,22	1,81	2	0,62	0,22	1,81

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

En la tabla 18 están publicados los resultados encontrados por Marengo y colaboradores(87). Estos autores evaluaron 6 categorías del IMC. Encontrando un mayor riesgo (RP>1) de presentar labio y/o paladar fisurado, y paladar fisurado para madres obesas o con sobrepeso sin diabetes o con algún grado de diabetes.

**Tabla 18.** Razones de prevalencia (RP) publicados por Marengo y colaboradores (87).

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Labio fisurado y/o paladar fisurado. Madres sin diabetes.RP ajustado (IC 95%) diabetes.RP ajustado (IC 95%)				Labio fisurado y/o paladar fisurado. Madres con algún grado diabetes.RP ajustado (IC 95%)				Paladar fisurado aislado . Madres sin diabetes.RP ajustado (IC 95%) diabetes.RP ajustado (IC 95%)				Paladar fisurado aislado . Madres con algún grado diabetes.RP ajustado (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Marengo y cols, 2013	18.5-24.9	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR	NR	1	NR	NR
	<18.5	NR	0,94	0,69	1,26	NR	0,59	0,04	2,62	NR	1,1	0,74	1,58	NR	3,73	0,39	1,76
	25-29.9	NR	1,06	0,91	1,22	NR	1,17	0,7	1,98	NR	1,28	1,06	1,53	NR	2,22	0,89	6,06
	30,0-34,9	NR	1,13	0,91	1,22	NR	1,72	1,03	2,89	NR	1,46	1,16	1,8	NR	2,97	1,19	8,14
	35,0-39,9	NR	1,12	0,84	1,46	NR	1,29	0,65	2,45	NR	1,33	0,94	1,83	NR	1,8	0,5	5,95
	≥40	NR	1,55	1,14	2,07	NR	1,84	0,96	3,4	NR	1,49	0,98	2,17	NR	2,15	0,59	7,1

**Abreviaturas:** n(muestra), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)



La tabla 19 muestra los resultados publicados por Block y colaboradores(26). Estos autores encontraron un riesgo aumentado (OR>1) de presentar labio y/o paladar fisurado, paladar fisurado, hidrocefalia y microcefalia en el grupo con un IMC  $\geq 30$ . Este riesgo aumentó de acuerdo a la categoría de obesidad (I, II, III, o IMC $\geq 40$ ) para la hidrocefalia, y el labio y/o paladar fisurado. Sin embargo, para el grupo de paladar fisurado aislado el riesgo disminuyó en el grupo de IMC $\geq 40$ .

**Tabla 19.** Odds Ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Block et al(26)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Labio fisurado y/o paladar fisurado (IC 95%)				Paladar fisurado (IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)				Microcefalia (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Block y cols, 2013	<18.5	NR	1,25	0,96	1,64	NR	1,27	0,91	1,77	NR	1,5	1,14	1,98	NR	1,26	0,92	1,72
	25-29.9	NR	0,97	0,82	1,16	NR	0,97	0,79	1,2	NR	1,09	0,92	1,31	NR	0,91	0,75	1,11
	$\geq 30$	NR	1,25	1,5	14	NR	1,32	1,07	1,62	NR	1,11	0,92	1,34	NR	1,19	0,97	1,45
	30,0-34,9	NR	1,21	0,98	1,49	NR	1,27	0,98	1,63	NR	0,93	0,73	1,2	NR	1,17	0,92	1,49
	35,0-39,9	NR	1,29	0,96	1,74	NR	1,67	1,21	2,3	NR	1,15	0,83	1,59	NR	1,32	0,95	1,83
	$\geq 40$	NR	1,3	0,9	1,89	NR	0,97	0,59	1,62	NR	1,61	1,15	2,25	NR	1,05	0,68	1,63

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

La tabla 20 muestra los resultados encontrados por Mackelenbergh y colaboradores(88). Estos autores evaluaron el paladar fisurado sin embargo no hubo casos reportados para el grupo obeso (IMC $\geq$ 30). En los casos de hidrocefalia hubo un incremento en el riesgo de presentar la anomalía en el grupo obeso, sin embargo el riesgo fue mayor para el grupo de bajo peso.

**Tabla 20.** Odds Ratio (OR) defectos craneofaciales publicados por Mackelenbergh et al(88)

Referencia y año de publicación	Índice de masa corporal (IMC)	Defectos del tubo neural (IC 95%)				Hidrocefalia (IC 95%)			
		n	OR	LI	LS	n	OR	LI	LS
Mackelenbergh y cols, 2016	18.5-24.9	3	NR	NR	NR	3	NR	NR	NR
	<18.5	0	NR	NR	NR	1	8,1	0,7	92,7
	25-29.9	0	NR	NR	NR	1	1,1	0,1	11,2
	$\geq$ 30,0	0	NR	NR	NR	1	2,1	0,1	2,7
	$\geq$ 25,0	0	NR	NR	NR	2	1,5	0,2	9,1

**Abreviaturas:** n(muestra), OR (Odds ratio), LS (límite superior), LI (límite inferior), NR (no hay registro)

### 6.3.2 Resumen de anomalías craneofaciales reportadas en la literatura relacionadas con el IMC

La tabla 21 muestra un resumen de las anomalías craneofaciales reportadas en la literatura. Sólo se resumen aquellos artículos que cumplen con ciertas características metodológicas similares, como el análisis con Odds ratio (OR) y una clasificación de IMC similar; por grupos obeso, sobrepeso, normopeso y bajo peso.

**Tabla 21.** Resumen de resultados de anomalías craneofaciales reportadas en la literatura

Autores y año de publicación	Defectos craneofaciales	Número de casos obesos	Grupo Obeso OR (IC 95%)	Número de casos sobrepeso	Grupo Sobrepeso OR (IC 95%)	Número de casos Normopeso	Grupo normopeso OR (IC 95%)	Número de casos bajo peso	Grupo bajo peso OR (IC 95%)
Watkins y cols, 2003	Labio fisurado	2	0,7 (0,2-3,3)	5	1,2 (0,4-3,4)	16	NR	3	1,5 (0,4-5,4)
	Paladar fisurado	2	0,5 (0,1-2,4)	5	0,9 (0,3-2,4)	22	NR	1	0,4 (0,1-2,8)
	Labio y paladar fisurado	4	1,1 (0,4-3,5)	8	1,5 (0,6-3,5)	21	NR	1	0,4 (0,1-2,9)
Cerdergren y cols, 2005	Labio fisurado	41	1,14 (0,811,59)	55	1,27 (0,94-1,71)	222	1.00	32	0,95 (0,661,37)
	Paladar fisurado	68	1,28 (0,98-1,67)	69	1,08 (0,84-1,40)	339	1.00	55	1,05 (0,60-0,99)
	Labio y paladar fisurado	74	1,42 (1,00 -1,84)	69	1,11 (0,86-1,44)	332	1.00	60	1,17 (0,89-1,54)
Waller y cols 2007	Paladar fisurado	104	1,26 (0,99-1,61)	125	1,03 (0,82-1,28)	NR	NR	33	0,92 (0,62-1,36)
	Labio y paladar fisurado	165	1,13(0,92-1,38)	215	0,97 (0,81-1,15)	NR	NR	92	1,35(1,04-1,76)
Rankin y cols 2010	Labio fisurado	CT n=12	3,71(1,05-13,10)	NR	0,89 (0,17-4,61)	NR	NR	NR	Casos insuficientes
	Paladar fisurado	CT n=14	0,87 (0,18-4,24)	NR	0,86 (0,22-3,34)	NR	NR	NR	3,90(0,79-19,25)
	Labio y paladar fisurado	CT n=19	1,48 (0,46-4,76)	NR	0,85 (0,6-2,70)	NR	NR	NR	1,41 (0,18-11,21)
Watkins y cols 2003	Anencefalia	3	2,9 (0,7-12,3)	2	1,3 (0,3-6,5)	6	NR	1	1,3 (0,2-1,3)
	Encefalocele	1	1,0 (0,1-8,4)	2	1,3 (0,3-6,5)	6	NR	0	NR
Waller y cols 2007	Anencefalia	30	0,96(0,62-1,48)	42	0,94 (0,65-1,36)	NR	NR	10	0,82 (0,42-1,59)
Shaw y cols 2008	Anencefalia	27	1,6 (1,0-2,6)	25	0,9 (0,6-1,5)	71	1.0	14	0,3 (0,1-1,4)
Rankin y cols 2010	Anencefalia	CTn=7	2,07 (0,18-23,55)	NR	3,39 (0,55 20,83)	NR	NR	NR	5,18 (0,44-60,28)
Li y cols 2010	Anencefalia	2	0,84 (0,22-1,81)	8	0,45(0,35-2,02)	NR	NR	1	0,71 (0,37-1,35)

Autores y año de publicación	Defectos craneofaciales	Número de casos obesos	Grupo Obeso OR (IC 95%)	Número de casos sobrepeso	Grupo Sobrepeso OR (IC 95%)	Número de casos Normopeso	Grupo normopeso OR (IC 95%)	Número de casos bajo peso	Grupo bajo peso OR (IC 95%)
Watkins y cols 2003	Craneosinostosis	2	0,8 (0,2-3,6)	7	1,8 (0,7-4,6)	15	NR	4	2,1 (0,7-6,8)
Waller y cols 2007	Craneosinostosis	69	1,26(0.94-1.68)	105	1.28 (1.00-1.64)	NR	NR	22	1.07(0.67-1.70)
Blomberg y Kallen 2009	Craneosinostosis	68	1,09 (0,84-1,42)	163	1,06 (0,88-1,28)	398	1.00	18	1,13 (0,70-1,83)
Watkins y cols 2003	Hidrocefalia	2	1,5 (0,3-7,2)	3	1,5 ( 0,4-5,6)	8	NR	1	1.0 (0,1-8,2)
Waller y cols 2007	Hidrocefalia	28	1,36 (0,87-2,12)	42	0,94 (0,65-1,36)	NR	NR	10	0,82 (0,42-1,59)
Blomberg y Kallen 2009	Hidrocefalia	43	1,59 (1,14-2,23)	109	1,33 (1,06-1,66)	207	1.0	9	1,03 (0,47-1,95)
Rankin y cols 2010	Hidrocefalia	CT n=12	1,93 (0,55-6,72)	NR	3,39 (0,55-20,83)	NR	NR	NR	5,18 (0,44-60,28)
Mackelenbergh y cols 2016	Hidrocefalia	8	2,1 (0,2-21,7)	1	1,1 (0,1-11,2)	2	NR	1	8.1 (0,7-92,7)
Blomberg y Kallen 2009	Microcefalia	17	1,27 (0,75-2,15)	42	1,29 (0,91-1,80)	107	1.00	4	0,93 (0,25-2,38)
Rankin y cols 2010	Microcefalia	CTn=5	3,54 (0,47-26,82)	casos insuficientes	casos insuficientes	NR	NR	NR	6,40 (0,57-72,56)

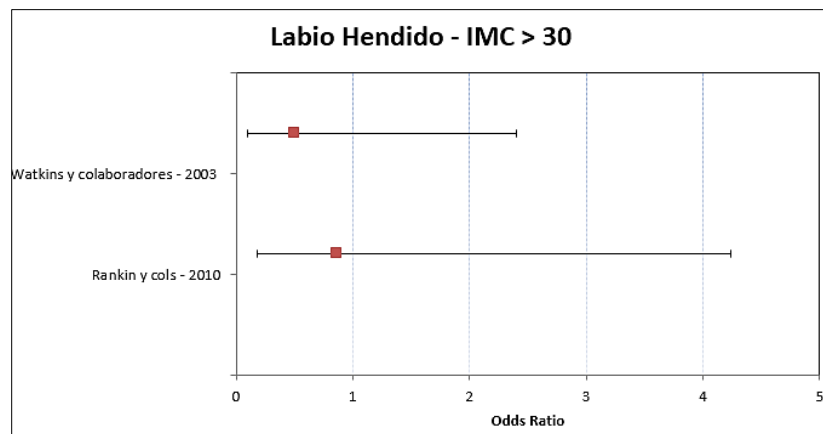
**Abreviaturas:** CT(casos totales), NR (no reportado), CI (Casos insuficientes)

### 6.3.2.1 Forest Plot de fisuras orofaciales

Las figuras 6-8 muestran los Forest Plot para las fisuras orofaciales en tres categorías: labio hendido, labio y/o paladar hendido y paladar hendido aislado.

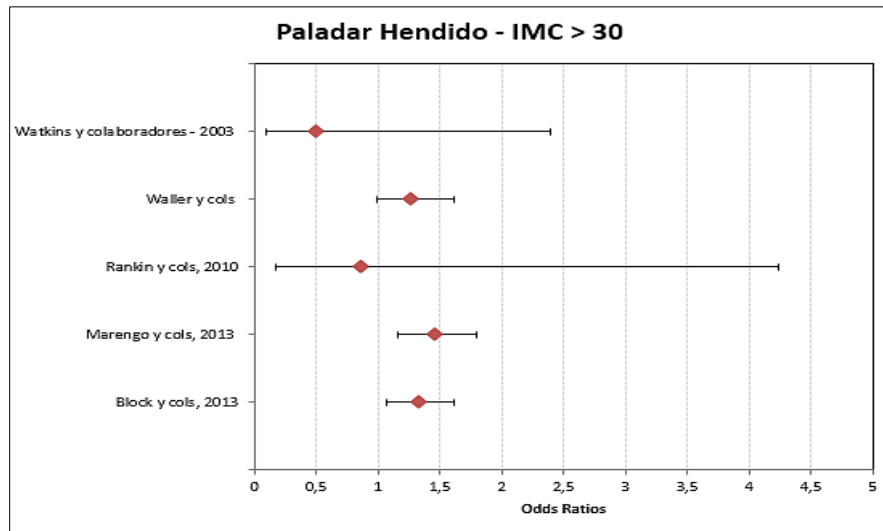
Dos artículos evaluaron el riesgo de presentar labio hendido, se observa que estos OR son menores que 1 para el grupo obeso (ver figura 6).

Figura 6. Forest Plot para labio hendido



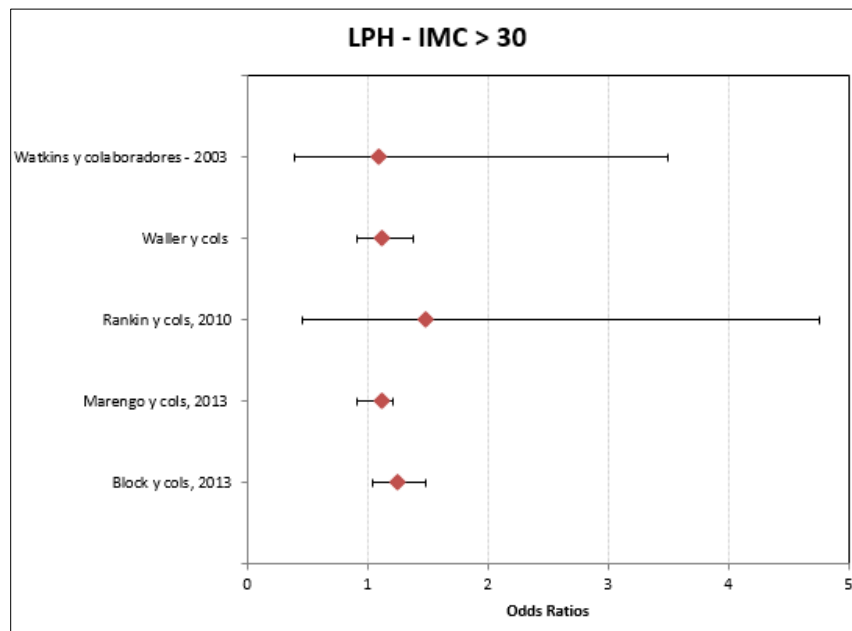
Con relación al riesgo de presentar paladar hendido aislado para el grupo obeso fue evaluado para 5 artículos los cuales muestran un riesgo que va desde un OR 0,5 hasta 1.5. para el grupo obeso.

Figura 7. Forest Plot para paladar hendido



El riesgo de presentar labio y/o paladar hendido para el grupo obeso es un poco mayor a 1 hasta 1.5 (ver figura 8).

Figura 8. Forest Plot para labio y/o paladar fisurado



## 6.4 Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la revisión

La tabla 8 muestra el riesgo de sesgo de los estudios, se encontró un riesgo moderado a alto en todos los artículos.

**Tabla 21.** Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos

<b>Autores</b>	<b>Prueba estadística empleada</b>	<b>Posibles variables de confusión</b>	<b>Riesgo de sesgo</b>	<b>Observaciones del estudio</b>
<b>Watkins y colaboradores (81)</b>	Regresión logística Mantel Haenszel Odds ratio ajustado y no ajustado en intervalo de confianza del 95%.	Diabetes gestacional o diabetes tipo 2 no diagnosticada.	Alto	-Solo se presentan en los resultados los OR no ajustados ya que los resultados fueron similares a los ajustados. -Los datos de peso y talla pregestacional se tomaron de acuerdo a lo reportado por las madres vía telefónica. -Muestra pequeña para anomalías craneofaciales.
<b>Anderson y colaboradores (25)</b>	Regresión logística Odds ratio ajustado y no ajustado, intervalos de confianza del 95%.	Diabetes gestacional o diabetes tipo 2 no diagnosticada - Consumo de multivitaminas (ácido fólico).	Alto	Posible riesgo de selección dado que el número de controles que eran obesos era similar a los casos. -Los datos de peso y talla pregestacional, diabetes se tomaron de acuerdo a lo reportado por las madres vía telefónica. -Muestra pequeña para anomalías craneofaciales.

<b>Cedergren y Kallen (14)</b>	Regresión logística Odds ratio (Ors ajustados) e intervalos de confianza del 95%, modelo de	Diabetes materna -Consumo de multivitaminas (ácido fólico) -Nivel socioeconómico -Consumo de otros medicamentos como anticonvulsivantes y corticoesteroides	Moderado	-Los datos de peso y talla se estandarizaron en un registro en la visita en el centro de salud de maternidad entre la semana 10-12 de gestación. -No hay datos de OR no ajustados
<b>Waller y colaboradores (82)</b>	Regresión logística y Odds ratio ajustados (ORs)	Diabetes gestacional o diabetes tipo 2 no diagnosticada.	Moderado	Se excluyeron las madres con diabetes preexistente. - Los datos de peso y talla pregestacional se tomaron de acuerdo a lo reportado por las madres.
<b>Shaw y colaboradores (83)</b>	Odds ratios ajustados y no ajustados en intervalo de confianza del 95%.	Consumo de alcohol y/o cigarrillos.	Alto	No da los datos de las mujeres con IMC normal - Los datos de peso y talla pregestacional se tomaron de acuerdo a lo reportado por las madres por entrevista via telefónica.
<b>Oddy y colaboradores (84)</b>	Regresión logística, Odds ratio (OR) ajustados y no ajustados, en intervalo de confianza del 95%.	Consumo de alcohol y/o cigarrillo.	Alto	Solo se dan resultados generales de DTN y fisuras orofaciales sin especificar el tipo de anomalía. - Los datos de peso y talla pregestacional, consumo de ácido fólico, se tomaron de acuerdo a lo reportado por las madres por entrevista por correo electrónico. -Muestra pequeña para anomalías craneofaciales.



<b>Blomberg y Kallen (12)</b>	Mantel-Haenszel Odds ratio (Ors) ajustados , intervalo de confianza de 95%.	Diabetes gestacional, diabetes tipo 2, consumo de multivitaminas (ácido fólico), nivel educativo, consumo de alcohol y/o otros medicamentos.	Moderado	-Buen número de muestra. -Registro médico estandarizado de la talla y peso prenatal a las 10-12 semanas de gestación.
<b>Rankin y colaboradores (85)</b>	Regresión logística Odds ratio (aOR) ajustado e intervalos de confianza de 95%, modelo de	-Consumo de multivitaminas (ácido fólico) y otros medicamentos	Moderado	-Es posible que los registros del IMC hayan sido reportados por las madres y algunos datos se hayan perdido- -No da los datos de las mujeres con IMC normal- -No hace ajuste por consumo de vitaminas-
<b>Li y colaboradores (86)</b>	Regresión logística Odds ratio ajustado y no ajustado (OR) en intervalo de confianza de 95%-	Diabetes gestacional, diabetes tipo 2, consumo de medicamentos, de alcohol y/o cigarrillos-	Alto	No se dan los OR para el encefalocele, y los resultados no incluyen los valores para el grupo normopeso. -Los datos de peso y talla se tomaron después del parto reportados por las madres. -El grupo obeso fue pequeño. -No hay estimación de tamaño muestral.

<b>Marengo y colaboradores (87)</b>	Distribución de Poisson, regresión de Poisson , tasa de prevalencia crudas, en intervalo de confianza del 95%	Consumo de multivitamínicos (ácido fólico), consumo de medicamentos, alcohol.	Moderado	-Fortaleza del estudio es la cantidad de la muestra y solo un 1% de a información. - La limitación es que algunos hallazgos se pueden deber al azar. -Datos del IMC reportados por las madres en los certificados de nacimiento y de muerte fetal.
<b>Block y colaboradores (26)</b>	Regresión logística, OR ajustado en intervalo de confianza del 95%.	Consumo de multivitamínicos (ácido fólico), consumo de medicamentos, alcohol.	Moderado	-La estandarización demográfica y clínica incluyendo el IMC pregestacional, base de datos con relación a la diversidad racial y étnica, el tamaño de la muestra.
<b>Mackelenbergh y colaboradores (88)</b>	Wilcoxon, chi-cuadrado y Kolmogorov-Smirnov, y P valor de < 0,05.	Consumo de multivitamínicos (ácido fólico), consumo de medicamentos, consumo de alcohol.	Alto	-Muestra insuficiente para anomalías craneofaciales. -No se especifica cómo se obtuvo el peso y talla materno.

## 7. Discusión

Las alteraciones craneofaciales más comunes reportadas en la literatura fueron fisuras orofaciales, hidrocefalia y anencefalia. También algunos estudios hallaron alteraciones como craneosinostosis, microcefalia, alteraciones en ojos y oídos, y encefalocele.

### Fisuras orofaciales

Watkins y colaboradores(81) encontraron un mayor riesgo de presentar labio y paladar fisurado (OR 1.1: 95% IC 0.4-3.5). Los resultados encontrados son similares a los reportados por Marengo y Colaboradores(87) y Block y colaboradores(26). Estos autores evaluaron 6 categorías de IMC, a diferencia de Watkins y cols (81), encontrando que el riesgo de presentar descendencia con LPH en el grupo obeso aumenta junto con el IMC. De manera interesante los OR para el estudio de Watkins y cols(81) no fueron significativos para el paladar hendido aislado y el labio fisurado en el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ). Estos resultados son corroborados por la revisión de Stothard y cols en el 2009(22). Estos hallazgos difieren a los reportados por Rankin y cols(85), Waller y cols(82), Marengo y cols(87), Block y cols(26). Rankin y cols(85) encontraron un mayor riesgo de presentar descendencia con labio fisurado con un OR de 1.48(0.46-4.76) para mujeres con un  $IMC \geq 30$ . Por otro lado Marengo y cols(87) y Block cols(26) encontraron un mayor riesgo de presentar paladar hendido en las diferentes categorías de obesidad (I, II, III).

Los estudios de Oddy y colaboradores(84) y Blomberg y Kallen(12) publicados en el 2009 reportaron las alteraciones como «fisuras orofaciales» encontrando un mayor riesgo ( $OR > 1.26$ ) de presentar estas anomalías en la descendencia de las madres obesas ( $IMC > 30$ ).

Nuestros resultados son similares a la revisión sistemática publicada por Blanco y colaboradores(71) en el 2015. Estos autores concluyeron que la obesidad materna aumenta el riesgo de fisuras orofaciales en la descendencia (OR 1.18, 95% IC 1.11-1.26). Para el labio y/o paladar fisurado (OR 1.13, IC 95% 1.04-1.23) y para el paladar fisurado aislado (OR 1.22, IC 95% 1.09-1.35). Sin embargo, estos autores incluyen 8 artículos, dos de los cuales no fueron incluidos en esta revisión por presentar alto riesgo de sesgo.

Los mecanismos biológicos de los cuales se puede generar una asociación entre la ganancia de peso y la aparición de fisuras oropalatinas no han sido muy estudiados. La diabetes tipo 2 puede ser una de las razones, ya que la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa tienden a relacionarse con malformaciones congénitas tanto en seres humanos como en modelos animales(89). Los cambios en la dieta

pueden conllevar a alteraciones en la formación del paladar, experimentos en roedores han demostrado que una dieta de cafetería en un grupo de madres obesas puede alterar la expresión de diferentes proteínas de remodelación de la matriz extracelular, como lo son las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y sus inhibidores endógenos. Un estudio realizado en ratas Wistar evidenció que los fetos de ratas obesas presentaron cambios en el patrón de expresión de MMP-9 en el mesénquima de las crestas palatinas lo que se puede relacionar con diferencias en la sincronía de elevación del paladar, además la MMP-2 y el TIMP-2 aumentaron su expresión en las regiones epiteliales y mesenquimales del paladar del grupo obeso, lo que se asocia a un desbalance en el equilibrio de las MMP/TIMPs en la formación del paladar(90).

Los patrones dietarios asociados con la ganancia de peso pueden llevar a una deficiencia de ingesta de folato y otros micronutrientes importantes para la formación del paladar(91). Una de las características de las dietas occidentales es la alta cantidad de consumo de macronutrientes como carbohidratos y grasas y poco consumo de micronutrientes. Se ha demostrado que los micronutrientes cumplen un papel trascendental para el desarrollo fetal(40). El estudio publicado por Vujkovic y cols(91) en el 2007 encontró que el patrón de dieta occidental se asoció con un mayor riesgo de presentar paladar fisurado y paladar hendido. Este patrón dietario se asoció a bajas concentraciones de folato en sangre, vitamina B6, vitamina B12, y altos niveles de homocisteína.

Muchos estudios sugieren que los multivitamínicos que contienen ácido fólico pueden reducir la incidencia de fisuras orofaciales de madres que han tenido hijos previamente afectados. Tolarova y Harris(92) reportaron que el riesgo de recurrencia de LPH disminuyó un 65% en un grupo que se le suministró multivitamínicos con 10 mg de ácido fólico comparado con un grupo control sin suplementos. Shaw y colaboradores(93) encontraron una reducción del 50% del riesgo para LPH y un 27% de reducción de PH aislado, y Werler y cols reportaron una reducción del 60% para el paladar hendido y 30% para LPH. Otro estudio publicado en Hungría por Czeizel y colaboradores(94) encontraron una disminución en el riesgo de fisuras orofaciales en mujeres que tomaron suplementos con altas dosis de ácido fólico (6mg). Itikala y colaboradores(95) en el 2001, encontraron una reducción del riesgo de LPH del 48% con el consumo de ácido fólico. Una de las mayores limitaciones en la mayoría de las publicaciones incluidas en esta revisión es la ausencia de información de la ingesta de suplementos de vitaminas, de las cuales puede tener relación directa con la asociación entre la ganancia de peso pregestacional y la etiología de las fisuras oropalatinas. A pesar que la evidencia muestra la importancia del consumo de multivitamínicos pregestacionales, solo cinco artículos incluidos en la revisión tienen en cuenta el consumo de multivitamínicos y ácido fólico(81-84, 86).

## **Defectos de tubo neural**

La alteración craneofacial relacionada con la formación del tubo neural más reportada fue la anencefalia(25, 81-83, 85, 86). Sin embargo, los riesgos publicados por los diferentes estudios son controversiales. Watkins y colaboradores(82) en el 2003, encontraron que el riesgo de presentar esta anomalía aumentó con relación al IMC materno (OR 2.9: 95% IC 0.7-12,3). Estos resultados son similares a los reportados por Shaw y carmichael(83) y Anderson y cols(25),Stothard y cols (22). Otros estudios como el de Waller y cols(82), Rankin y cols(85), y Zhiwen y cols(86) no fue significativo para ninguno de los IMC evaluados.

Oddy y colaboradores(84) y Blomberg y Kallen(12) encontraron un mayor riesgo para el grupo obeso de presentar defecto del tubo neural, sin embargo no clasifican por defecto las anomalías craneofaciales encontradas.

Con respecto al encefalocele el único estudio que reportó esta alteración fue el de Watkins y colaboradores(81) encontrando un (OR 1.0:95% IC 0.1-1.84) para el grupo obeso.

Los resultados encontrados en esta revisión son similares a los de Rasmussen y colaboradores(96) en el 2008. Estos autores publicaron un metaanálisis sobre la relación entre la obesidad materna y el riesgo de defectos del tubo neural, encontrando que el riesgo aumenta conforme al índice de masa corporal, estando este riesgo en 1.70 (IC 95%, 1.34-2.15) para el grupo obeso y de 3.11 (IC 95% 1-75-5.46) para el grupo con obesidad severa. Sin embargo, no se clasifican las distintas alteraciones encontradas.

Con relación a los micronutrientes importantes para la formación del sistema nervioso y del cerebro están el hierro, zinc y cadenas largas de ácidos grasos polinsaturados, mientras que las vitaminas A, B-6, B-12 y el ácido fólico, están involucrados en las vías de influencia oxidativa y metilación(40). La nutrición durante el embarazo temprano puede afectar la función placentaria que se asocia a restricción en el crecimiento fetal. Muchos micronutrientes se relacionan con la inflamación y el estrés oxidativo en el embarazo temprano; vitamina A y D, zinc y ácidos grasos pueden influenciar la función inmune mientras que la vitamina C, E, B6, B12, y ácido fólico pueden reducir el daño oxidativo en la placenta. La embriogénesis se puede ver afectada por nutrientes como la vitamina A, B6, B12, ácido fólico, y zinc y se puede relacionar con el aborto y malformaciones fetales. El ácido fólico ha sido uno de los micronutrientes más estudiado por su efecto protector que tiene en reducir los defectos de tubo neural. La fortificación universal de ciertos alimentos como la harina y ciertos cereales en países como Estados Unidos, Canadá, Chile y Costa Rica se han asociado con reducciones significativas en la incidencia de DTN en estos países(97).

## Otras alteraciones craneofaciales

Otras de las alteraciones craneofaciales más reportadas fueron hidrocefalia y craneosinostosis; y las menos alteraciones en ojos y oídos y microcefalia.

La hidrocefalia es una condición en la que hay un exceso de fluido cerebroespinal dentro de las cavidades del cerebro (ventrículos)(98). Watkins y cols(81), Anderson y cols(25) Waller y cols(82), Blomberg y Kallen(12), Rankin y cols(85), Block y cols(26), Mackelenbergh y cols(88) evaluaron el riesgo de presentar la hidrocefalia en la descendencia asociado al IMC de la madre encontrando que las madres obesas tienen 2.1 más riesgo de presentar esta anomalía. Anderson y cols(25)Waller y cols(82), Block y cols(26) encontraron que el riesgo de presentar esta anomalía aumenta conforme incrementa el IMC materno. A diferencia de estos autores, Watkins y cols(81), Blomberg y Kallen(12), Rankin y cols(85) no encontraron diferencias significativas para el grupo obeso. Mackelenbergh y colaboradores(88) encontraron un mayor riesgo de presentar hidrocefalia en el grupo de bajo peso (IMC <18.5) comparado con el grupo obeso ( $\geq 30$ ). Estos resultados son confirmados en la revisión sistemática publicada por Walsh y colaboradores(98) concluyendo que la evidencia sugiere que algunos de los factores de riesgo para presentar descendencia con hidrocefalia puede incluir madres obesas con diabetes tipo 1 o 2, ausencia de suplementos vitamínicos

Con relación a la craneosinostosis solo fue reportada por Watkins y cols(81), Waller y cols(82), Blomberg y Kallen(12). Los primeros no encontraron un mayor riesgo de presentar esta anomalía para el grupo obeso. A diferencia de Waller y cols (82) y Blomberg y Kallen(12) donde encontraron un mayor riesgo tanto para el grupo con sobrepeso y el obeso ( $OR > 1$ ). Estos resultados son confirmados por Yazdy y colaboradores(99) en el 2011, encontrando que una alta carga glicémica en la dieta se asoció con un riesgo para craneosinostosis ( $OR 3.2$ ).

Carmichael y colaboradores examinaron la asociación de la craneosinostosis y el consumo materno de suplementos de ácido fólico y nutrientes dietarios, encontrando que el consumo de ácido fólico no se asoció con la craneosinostosis, sin embargo, el riesgo de sinostosis sagital fue significativamente menor en mujeres que tenían una alta ingesta de riboflavina y vitaminas B6, E, y C, el riesgo de sinostosis metópica fue significativamente mayor entre las mujeres que tomaban colina y vitamina B12. y el riesgo de sinostosis coronal fue significativamente menor entre mujeres con un mayor consumo de metionina y vitamina C(100). Estos resultados sugieren la importancia que tiene la nutrición materna y los micronutrientes en el desarrollo craneal.

La microcefalia fue reportada por Rankin y cols(85), y Block y cols(26), sin embargo no encontraron diferencias significativas de acuerdo a las categorías de IMC.

Las alteraciones en las orejas y oídos fueron reportadas por Waller y cols(82), y Blomberg y Kallen(12). Waller y cols(82) encontraron un mayor riesgo de presentar

microtia y anotia en el grupo obeso ( $IMC \geq 30$ ), al igual que los resultados de Blomberg y Kallen(12) donde reportan un mayor riesgo de presencia de malformación severa del oído en el grupo obeso.

Con respecto a las alteraciones en los ojos, Blomberg y Kallen(12) reportaron microftalmia, sin embargo el riesgo de presentar esta anomalía no fue significativo para el grupo obeso, a diferencia de los resultados publicados por Rankin y cols(85) donde estos encontraron diferencias significativas en alteraciones oculares ( $p=0.003$ ).

## **Calidad de los estudios**

Todos los artículos incluidos en esta revisión fueron observacionales de casos y controles. Una de las desventajas de este tipo de estudios es la susceptibilidad a sesgos, la recolección de la información puede ser inadecuada, el recuerdo selectivo o sesgo del memoria, problemas de definición de casos y una selección inapropiada del grupo control, y una distribución desequilibrada en las variables que pueden actuar de confusión(80). De acuerdo a los criterios evaluados para clasificar la calidad de los estudios se tuvo en cuenta el número de participantes, la pruebas estadísticas empleadas, las variables de confusión y los posibles sesgos de cada uno de los estudios; teniendo en cuenta estos criterios 6 artículos tienen un alto riesgo de sesgo(25, 81, 83, 84, 86, 88) y los 6 restantes un riesgo moderado(12, 14, 26, 82, 85, 87).

Uno de los principales sesgos encontrados fue el sesgo del recuerdo, ya que muchos de los artículos mencionan que los datos de talla y peso materno fueron reportados por las madres por vía telefónica o correo electrónico(25, 81-88). Solo tres estudios incluyeron un estándar en la obtención del IMC materno pregestacional(12, 14, 26). En Estados Unidos se han realizado estudios que comparan el peso y talla reportado por adultos y se ha visto que las diferencias son pequeñas. En el estudio de Nieto-García y cols observaron que las mujeres en gestación subestiman su peso un 1.5%(101). Gorber y cols(102) realizaron una revisión sistemática comparando las mediciones directas versus las reportadas por los pacientes para evaluar peso, talla e IMC, encontrando que se tiende a subestimar el peso y sobreestimar la talla. Por tal motivo es un aspecto a tener en cuenta para futuros estudios estandarizar el registro de las variables peso y talla en el momento de la visita médica.

Uno de los mayores problemas de los estudios incluidos en la revisión es la definición de obesidad. Algunos presentaron la clasificación de la OMS (Organización Mundial de la Salud)(81-83, 85, 86, 88), mientras que otros los de la IOM (Institute of Medicine)(14). Adicional a esto otros clasificaron la obesidad de

acuerdo a las categorías (I, II, III) haciendo mayor especificidad de los datos.(12, 25, 26, 87)

Otra desventaja de algunos estudios es la cantidad insuficientes de casos de anomalías craneofaciales además no hay estimación del tamaño muestral, lo cual hace que tengan un posible sesgo por selección(84, 88).

Los resultados de esta revisión demuestran que la obesidad materna incrementa el riesgo de presentar anomalías craneofaciales en la descendencia, como defectos del tubo neural (anencefalia), fisuras orofaciales (labio y/o paladar fisurado), craniosinostosis e hidrocefalia. Sin embargo, la calidad de la evidencia es moderada y es necesario realizar estudios con alta calidad metodológica, con parámetros estandarizados para establecer el índice de masa corporal materno pregestacional junto con estudios de laboratorio para descartar la posible asociación de la diabetes tipo 2 o gestacional.



## **8. Conclusiones**

- La obesidad materna incrementa el riesgo de presentar alteraciones craneofaciales en los hijos de madres obesas. Entre estas alteraciones se encuentran: anencefalia, fisuras orofaciales (labio y/o paladar fisurado), craniosinostosis e hidrocefalia.
- La calidad de la evidencia es moderada, se requieren estudios con estándares de recolección de datos para el IMC y para controlar las posibles variables de confusión como la diabetes tipo 2 o gestacional, consumo de medicamentos, déficit de micronutrientes y agentes teratogénicos, entre otros.
- Estos resultados dan pie para realizar políticas públicas a nivel regional y nacional para considerar el peso y talla maternos con el fin de evaluar las relaciones de estos indicadores con anomalías congénitas en Colombia.
- Los mecanismos biológicos por los cuales se relaciona la obesidad con las alteraciones craneofaciales no han sido completamente estudiados. Se requieren futuras investigaciones en el ámbito de las ciencias biomédicas para explicar las interacciones bioquímicas entre esta patología y su asociación con alteraciones craneofaciales.

## 9. Bibliografía

1. Shetty P, Schmidhuber J. Introductory lecture the epidemiology and determinants of obesity in developed and developing countries. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006;76(4):157-62.
2. Nación MdSdl. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Documento de Resultados 2007. Ministerio de Salud de la Nación Buenos Aires; 2007.
3. Grandi C, Maccarone MB, Luchtenberg G, Rittler M. La obesidad materna como factor de riesgo para defectos congénitos. *Rev Hosp Matern Infant Ramon Sarda.* 2012;31(3):100-11.
4. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: World Health Organization; 2000.
5. Sebire NJ, Jolly M, Harris J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2001;25(8):1175-82.
6. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama.* 2006;295(13):1549-55.
7. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Medical Journal of Australia.* 2006;184(2):56.
8. Atalah E, Castro R. Obesidad materna y riesgo reproductivo. *Revista médica de Chile.* 2004;132(8):923-30.
9. Rivera JA, Sepúlveda Amor J. Conclusions from the Mexican National Nutrition Survey 1999: translating results into nutrition policy. *Salud pública de México.* 2003;45:565-75.
10. Fonseca Centeno Z, social. Mdlp. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010–ENSIN. Bogotá: ICBF. 2010.
11. Fortich R, Gutierrez JD. Los determinantes de la obesidad en Colombia. *REVISTA ECONOMÍA & REGIÓN.* 2011.
12. Blomberg MI, Kallen B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):35-40.
13. Cedergren MI, Kallen BA. Maternal obesity and infant heart defects. *Obes Res.* 2003;11(9):1065-71.
14. Cedergren M, Kallen B. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring. *Cleft Palate Craniofac J.* 2005;42(4):367-71.
15. Gonzáles YG. Informe final del evento anomalías congénitas hasta el periodo epidemiológico 13 del año 2012: Instituto Nacional de Salud; 2012 [Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Informe%20de%20Evento%20Epidemiol%20gico/ANOMALI%CC%81AS%20CONGE%CC%81NITAS%202012.pdf>].
16. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2009;301(6):636-50.
17. Cifuentes-Cifuentes Y, Arteaga-Díaz C, Infante-Contreras C, Clavijo-López EG, Quintero-Guzmán C. Prevalencia y caracterización de los recién nacidos con anomalías craneofaciales en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Revista de Salud Pública.* 2008;10(3):423-32.

18. Lee K-s, Khoshnood B, Chen L, Wall SN, Cromie WJ, Mittendorf RL. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970–1997. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(4):620-7.
19. Stott-Miller M, Heike CL, Kratz M, Starr JR. Increased risk of orofacial clefts associated with maternal obesity: case-control study and Monte Carlo-based bias analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):502-12.
20. Duque AM, Estupiñán BA, Huertas PE. Labio y paladar fisurados en niños menores de 14 años. 2014.
21. Pachajoa H, Ariza Y, Isaza C, Mendez F. [Major birth defects in a third-level hospital in Cali, Colombia, 2004-2008]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2011;13(1):152-62.
22. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2009;301(6):636-50.
23. Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ, Marques-Lopes I, Marti A. Causas de obesidad. 2002.
24. Stunkard AJ. Current views on obesity. *The American journal of medicine*. 1996;100(2):230-6.
25. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology*. 16. United States 2005. p. 87-92.
26. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, Rutkowski R, Tanner JP, Correia JA, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(6):521-31.
27. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338(3):147-52.
28. Beer-Borst S, Morabia A, Hercberg S, Vitek O, Bernstein M, Galan P, et al. Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project. *Journal of epidemiology and community health*. 2000;54(6):424-30.
29. Bray GA. Treatment for obesity: a nutrient balance/nutrient partition approach. *Nutrition reviews*. 1991;49(2):33-45.
30. Björntorp P. Obesity: a chronic disease with alarming prevalence and consequences. *Journal of internal medicine*. 1998;244(4):267-9.
31. Astrup A. The sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19:S24-S8.
32. Macdonald I. Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19:S2-S7.
33. Comuzzie AG, Allison DB. The search for human obesity genes. *Science*. 1998;280(5368):1374-7.
34. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280(5368):1371-4.
35. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):170-8.
36. Nicklas TA, Baranowski T, Cullen KW, Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(6):599-608.
37. Paeratakul S, Ferdinand DP, Champagne CM, Ryan DH, Bray GA. Fast-food consumption among US adults and children: dietary and nutrient intake profile. *Journal of the American dietetic Association*. 2003;103(10):1332-8.

38. Drewnowski A, Specter S. Poverty and obesity: the role of energy density and energy costs. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(1):6-16.
39. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(2):341-54.
40. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum Reprod Update*. 2010;16(1):80-95.
41. Rivas EC, Salazar MAO, Flórez JV. Expresión de metaloproteinasas en el proceso de palatogénesis: revisión sistemática de la literatura/Expression of Metalloproteinases in Palate Development: Systematic Literature Review. *Universitas Odontologica*. 2015;33(71):31-42.
42. de Sarnat LF. Avances en craneosinostosis. *Rev Mex Neuroci*. 2003;4(2):63-74.
43. Carinci P, Becchetti E, Baroni T, Carinci F, Pezzetti F, Stabellini G, et al. Extracellular matrix and growth factors in the pathogenesis of some craniofacial malformations. *EUROPEAN JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY*. 2007;51:105.
44. Werb Z, Chin JR. Extracellular matrix remodeling during morphogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;857:110-8.
45. Malesmud CJ. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006;11:1696-701.
46. Evrosimovska B, Velickovski B, Dimova C, Veleska-Stefkovska D. Matrix metalloproteinases (with accent to collagenases). *Journal of Cell and Animal Biology*. 2011;5(7):113-20.
47. Woessner JF, Jr. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *Faseb j*. 1991;5(8):2145-54.
48. Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *The American journal of pathology*. 2012;180(1):12-6.
49. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation*. 1997;4(2):211-32.
50. Claffey KP, Wilkison W, Spiegelman B. Vascular endothelial growth factor. Regulation by cell differentiation and activated second messenger pathways. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(23):16317-22.
51. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
52. Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circulation research*. 1998;83(10):1059-66.
53. Lijnen H, Maquoi E, Holvoet P, Mertens A, Lupu F, Morange P, et al. Adipose tissue expression of gelatinases in mouse models of obesity. *Thromb Haemost*. 2001;85(6):1111-6.
54. Maquoi E, Munaut C, Colige A, Collen D, Lijnen HR. Modulation of adipose tissue expression of murine matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors with obesity. *Diabetes*. 2002;51(4):1093-101.
55. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Ramirez B, Silva C, Rotellar F, et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *Journal of molecular medicine*. 2009;87(8):803-13.
56. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo S, Ciccarelli L, et al. Matrix metalloproteinase-2 and-9 levels in obese patients. *Endothelium*. 2008;15(4):219-24.

57. Fish JL. Developmental mechanisms underlying variation in craniofacial disease and evolution. *Developmental biology*. 2016;415(2):188-97.
58. Salazar-ciudad I, Jernvall J. How different types of pattern formation mechanisms affect the evolution of form and development. *Evolution & development*. 2004;6(1):6-16.
59. Glenn Northcutt R. The new head hypothesis revisited. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*. 2005;304(4):274-97.
60. Moore KL, Persaud T, Shiota K. *Atlas de embriología clínica*: Ed. Médica Panamericana; 1996.
61. Theveneau E, Mayor R. Neural crest delamination and migration: from epithelium-to-mesenchyme transition to collective cell migration. *Developmental biology*. 2012;366(1):34-54.
62. Richman JM, Lee SH. About face: signals and genes controlling jaw patterning and identity in vertebrates. *Bioessays*. 2003;25(6):554-68.
63. Minoux M, Rijli FM. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development*. 2010;137(16):2605-21.
64. Leslie EJ, Marazita ML, editors. *Genetics of cleft lip and cleft palate*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics; 2013: Wiley Online Library.
65. Sorolla PJP. Anomalías craneofaciales. *Revista Médica Clínica las Condes*. 2010;21(1):5-15.
66. Mossey PA, Catilla EE. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. 2003.
67. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 1998;75(2):126-37.
68. Guízar-Vázquez JJ. *Genética Clínica: Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias* 2001.
69. Al Omari F, Al-Omari I. Cleft lip and palate in Jordan: birth prevalence rate. *The Cleft palate-craniofacial journal*. 2004;41(6):609-12.
70. Serrano CA, Ruiz JM, Quiceno LF, Rodríguez MJ, Javeriana OU, CES OPU, et al. LABIO Y/O PALADAR HENDIDO: UNA REVISIÓN. NO TE RINDAS.44.
71. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;53(8):699-704.
72. Bush JO, Jiang R. Palatogenesis: morphogenetic and molecular mechanisms of secondary palate development. *Development*. 2012;139(2):231-43.
73. Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicology and teratology*. 2005;27(3):515-24.
74. Stoate KL, Harris MJ, Juriloff DM. Accelerated embryonic development associated with increased risk of neural tube defects induced by maternal diet in offspring of SELH/Bc mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(10):720-7.
75. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: A minireview. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2009;85(4):274-84.
76. De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Merello E, Raso A, Finnell RH, et al. Reduced folate carrier polymorphism (80A→G) and neural tube defects. *European journal of human genetics*. 2003;11(3):245-52.
77. Saldarriaga W, Isaza C, Mastroiacovo P, Castilla EE. Ciclopía en el Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia): reporte de cuatro casos nacidos y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2016;58(1):70-7.

78. Rice DP. Craniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Current molecular medicine*. 2005;5(7):699-722.
79. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gaceta Sanitaria*. 2008;22(2):144-50.
80. Ciapponi A. Artículo Especial: Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología (primera parte). *Evidencia Actualización En La Práctica Ambulatoria*. 2010;13(4).
81. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement 1):1152-8.
82. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(8):745-50.
83. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2008;19(4):616.
84. Oddy WH, De Klerk NH, Miller M, Payne J, Bower C. Association of maternal pre-pregnancy weight with birth defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 49. Australia 2009. p. 11-5.
85. Rankin J, Tennant P, Stothard K, Bythell M, Summerbell C, Bell R. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study. *International journal of obesity*. 2010;34(9):1371-80.
86. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Pei L, Zheng X, et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of neural tube defects: A population-based case-control study in Shanxi province, China. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(7):570-4.
87. Marengo L, Farag NH, Canfield M. Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008. *Matern Child Health J*. 2013;17(10):1898-907.
88. Van Mackelenbergh MT, Marotte M, Alkatout I, von Kaisenberg CS, Eckmann-Scholz C. Increasing Maternal Body Mass Index Is Associated With Fetal Defects. *INTERNATIONAL JOURNAL OF WOMENS HEALTH AND REPRODUCTION SCIENCES*. 2016;4(4):164-70.
89. Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. Congenital malformations in offspring of diabetic mothers—animal and human studies. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2003;4(1):79-93.
90. Cuellar R E. Expresión de proteínas moduladoras de matriz extracelular en el desarrollo del paladar en un modelo murino de obesidad inducida por dieta: Universidad del Valle; 2016.
91. Vujkovic M, Ocke MC, van der Spek PJ, Yazdanpanah N, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Maternal Western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):378-84.
92. Tolarova M, Harris J. Reduced recurrence of orofacial clefts after periconceptional supplementation with high-dose folic acid and multivitamins. *Teratology*. 1995;51(2):71-8.
93. Shaw GM, Wasserman C, O'Malley C, Tolarova M, Lammer E. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *The Lancet*. 1995;346(8972):393-6.
94. Czeizel AE, Tímár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics*. 1999;104(6):e66-e.

95. Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology*. 2001;63(2):79-86.
96. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):611-9.
97. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(s1):285-301.
98. Walsh S, Donnan J, Morrissey A, Sikora L, Bowen S, Collins K, et al. A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of hydrocephalus. *NeuroToxicology*.
99. Yazdy MM, Liu S, Mitchell AA, Werler MM. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects. *American journal of epidemiology*. 2010;171(4):407-14.
100. Carmichael SL, Rasmussen SA, Lammer EJ, Ma C, Shaw GM. Craniosynostosis and nutrient intake during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010;88(12):1032-9.
101. Nieto-Garcia FJ, Bush TL, Keyl PM. Body mass definitions of obesity: sensitivity and specificity using self-reported weight and height. *Epidemiology*. 1990:146-52.
102. Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity reviews*. 2007;8(4):307-26.